Numero 330
Febbraio 1996
Anno XXIX
Volume LVI

LE SCIENZE
edizione italiana di SCIENTIFIC AMERICAN

La fibrosi cistica

È stato dimostrato che i difetti genetici responsabili di questa terribile malattia portano al malfunzionamento dei canali che attraversano la membrana cellulare

di Michael J. Welsh e Alan E. Smith

Un vecchio adagio del folklore dell'Europa settentrionale fa riferimento alla fibrosi cistica con queste parole: «Sventura al bambino che quando è baciato sulla fronte sa di sale. Egli è stregato e dovrà presto morire». In effetti questa patologia, chiamata anche mucoviscidosi, un tempo provocava sempre la morte precoce dei bambini che ne erano affetti ed era spesso identificabile per l'eccessiva salinità del sudore. La «fronte salata» è comunque uno dei sintomi più benigni: questa anomalia ereditaria può anche distruggere i polmoni e compromettere seriamente il pancreas, l'intestino e il fegato. I progressi terapeutici degli ultimi decenni hanno reso un poco più rosee le prospettive di vita per i bambini colpiti dalla malattia, permettendo a oltre metà di essi di sopravvivere fino a quasi trent'anni o più. Ma nessuno dei trattamenti messi a punto finora è in grado di correggere l'anomalia biochimica che è alla base della malattia e di esorcizzare quindi lo spettro di una morte prematura.

Sperando di ottenere risultati migliori, all'inizio degli anni ottanta si è cominciato a cercare lo specifico difetto genetico che dà origine alla fibrosi cistica. Dopo quasi un decennio di sforzi, si è isolato il gene interessato e si è identificata la mutazione che nella maggior parte dei casi porta alla malattia. All'epoca si poteva solo ipotizzare quale fosse la funzione normale del gene, vale a dire il ruolo svolto dalla proteina prodotta dal DNA non alterato. Da allora, una serie entusiasmante di scoperte ha dimostrato che la proteina funge da canale attraverso il quale il cloro, un componente del comune sale da cucina, entra ed esce dalle cellule in forma ionica. È stato anche spiegato come un danno genetico possa bloccare il trasporto del cloro, e si sta cercando di determinare come questo blocco possa portare ai sintomi manifesti della fibrosi cistica. Come si sperava, tutte queste scoperte stanno prospettando nuove possibilità di terapia, alcune delle quali potrebbero rivelarsi un giorno in grado di curare definitivamente la malattia.

I progressi molecolari che hanno portato a questo momento importante della storia della medicina non sarebbero stati conseguiti senza gli sforzi pionieristici dei molti medici che ottennero le prime conoscenze sulla fibrosi cistica dall'esperienza sui pazienti. In effetti, per decenni la ricerca clinica ha fornito più informazioni sulla natura della malattia di quanto non abbia fatto l'indagine biochimica.

Uno dei primi contributi importanti risale al 1938 e va attribuito a Dorothy H. Andersen della Columbia University. Dopo aver eseguito numerose autopsie di neonati e bambini morti per questa patologia e averne esaminato le cartelle cliniche, la Andersen fornì la prima descrizione completa dei sintomi della fibrosi cistica e delle alterazioni che essa produce negli organi. Queste alterazioni, ella notò, comprendevano quasi sempre la distruzione del pancreas (anche nei neonati) e spesso infezioni e lesioni delle vie aeree. La Andersen diede anche alla malattia il nome che porta tuttora, chiamandola «fibrosi cistica del pancreas» in base ai caratteri microscopici da lei osservati nel tessuto pancreatico.

Alla fine degli anni quaranta, i medici avevano ormai stabilito che i dotti e i canali negli organi interessati dalla fibrosi cistica erano generalmente ostruiti da secrezioni insolitamente dense. Nel pancreas, per esempio, si aveva quasi sempre l'occlusione dei dotti che trasportano gli enzimi pancreatici nell'intestino, con la conseguente alterazione dell'assorbimento intestinale.

Nel polmone sono i bronchi e i bronchioli a essere ostruiti. Questi canali sono normalmente umettati da un sottile strato di muco che serve a trattenere le particelle inalate e trasportarle perché vengano eliminate. Ma nei pazienti affetti da fibrosi cistica il muco è ispessito e resistente alla rimozione. Questa alterazione può di per sé ridurre il lume delle vie aeree e rendere difficoltosa la respirazione; oltre a questo, però, la permanenza di batteri nell'albero respiratorio può causare facilmente infezioni. Queste infezioni, che tendono a essere ricorrenti, danneggiano il tessuto polmonare facendovi affluire cellule immunitarie che secernono enzimi e altre sostanze potenzialmente dannose. Col passare del tempo, l'infezione cronica distrugge progressivamente i canali bronchiali e, insieme con l'occlusione delle vie aeree, conduce a un collasso respiratorio.

Una lieve percussione toracica è da lungo tempo un trattamento standard nella fibrosi cistica. Il procedimento ha lo scopo di eliminare il muco dalle vie aeree polmonari ostruite. I ricercatori impegnati nello studio di questa malattia sperano che le sempre maggiori conoscenze sulle basi molecolari consentano di mettere a punto terapie farmacologiche che impediscano l'ostruzione delle vie aeree. Il «pacchetto» bianco sul braccio di questa bambina, sottoposta a percussione toracica dalla madre, è una unità che somministra antibiotici per via endovenosa per combattere le infezioni polmonari.

Nel 1946 lo studio dei pazienti aveva anche rivelato l'aspetto genetico della fibrosi cistica. Dopo aver esaminato lo schema di trasmissione ereditaria della malattia, alcuni ricercatori avevano dedotto che la fibrosi cistica è una patologia recessiva, probabilmente causata da una mutazione in un singolo gene. Se un bambino eredita una copia anomala del gene da entrambi i genitori (ossia è omozigote per quel gene), non sintetizza molecole normali della proteina specificata da questo gene ed è quindi afflitto dalla malattia; se invece l'individuo è portatore di una copia normale e di una alterata del gene (ossia è eterozigote per quel gene), la patologia fortunatamente non si manifesta.

Oggi si sa che la fibrosi cistica è una fra le malattie genetiche più comuni e che colpisce soprattutto gli individui di razza bianca. Circa il 5 per cento dei cittadini statunitensi di razza bianca è portatore asintomatico, in quanto possiede una singola copia mutante del gene. Approssimativamente un bambino su 2500 di discendenza europea reca due copie difettose del gene ed è quindi affetto dalla malattia. Solo negli Stati Uniti ciò comporta circa 1000 nuovi casi all'anno e un totale di 30 000 persone attualmente affette da questa grave patologia.

Un'ondata di caldo si dimostra utile

Circa sette anni dopo il chiarimento delle modalità di trasmissione ereditaria, New York fu colpita da un'ondata di caldo intensissimo. Negli ospedali fu ricoverato un numero eccezionalmente elevato di bambini affetti da fibrosi cistica, che evidentemente si disidratavano più velocemente dei loro coetanei. Paul di Sant'Agnese e colleghi della

Columbia University scoprirono allora che i bambini di ambo i sessi colpiti da questa patologia perdevano una quantità eccessiva di sali con il sudore. La ragione di questo fenomeno rimase sconosciuta ancora per molti anni, ma l'osservazione aveva grande valore clinico. Portò alla messa a punto di un test che è tuttora un elemento diagnostico fondamentale: la misurazione del contenuto di cloro nel sudore.

Nel corso degli anni queste ricerche cliniche hanno permesso di giungere a diagnosi precoci e accurate e a trattamenti migliori. Per esempio, oggi la compromissione del pancreas è raramente pericolosa per la sopravvivenza, dal momento che i pazienti possono compensare la mancanza degli enzimi digestivi con farmaci assunti durante i pasti. Dato che i problemi digestivi possono essere tenuti generalmente sotto controllo, oggi le lesioni polmonari sono responsabili di oltre il 90 per cento delle invalidità e delle morti di pazienti con fibrosi cistica.

Anche le possibilità di trattamento delle affezioni polmonari sono migliorate. Le attuali terapie comprendono ancora i metodi classici del drenaggio posturale e della percussione toracica. I pazienti vengono posti in posizione inclinata, con la testa rivolta verso il basso, e vengono sottoposti a una leggera e rapida percussione sul petto o sulla schiena - come quando si colpisce il fondo di una bottiglia per far uscire la salsa - per cercare di smuovere il muco ristagnante nelle vie aeree. Ma i pazienti possono beneficiare anche di tutta una varietà di antibiotici che aiutano a controllare le infezioni ricorrenti (anche se di solito non le eliminano). Da circa due anni è disponibile un altro trattamento: l'inalazione di un farmaco denominato DNAasi. Questo enzima dissolve il muco digerendo i lunghi e viscosi filamenti di DNA liberati dalle cellule che si disgregano.

Le ricerche sui processi biochimici che sono alla base della fibrosi cistica hanno fatto progressi più lenti rispetto al lavoro clinico, ma si sono intensificate nella prima metà degli anni ottanta. In quel periodo si è compreso che in ogni organo compromesso da questa patologia il tessuto epiteliale è funzionalmente alterato. (L'epitelio è un tessuto formato da cellule in contatto reciproco, privo di vasi, con funzioni per lo più secretorie e di rivestimento.) In particolare due differenti gruppi di ricerche hanno osservato che gli epiteli dei pazienti con fibrosi cistica sono relativamente impermeabili al cloro. Questa scoperta ha fatto pensare che un qualche tipo di canale per il trasporto del cloro nel tessuto epiteliale fosse malfunzionante.

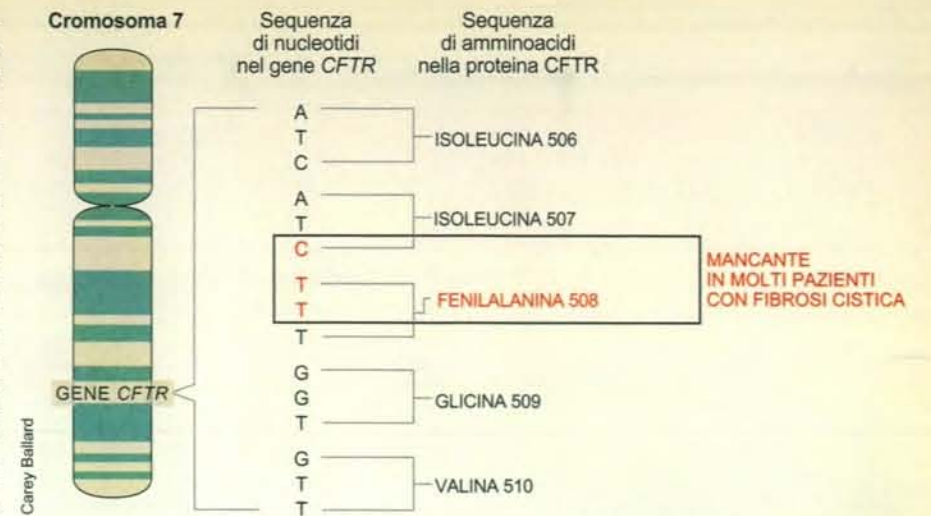
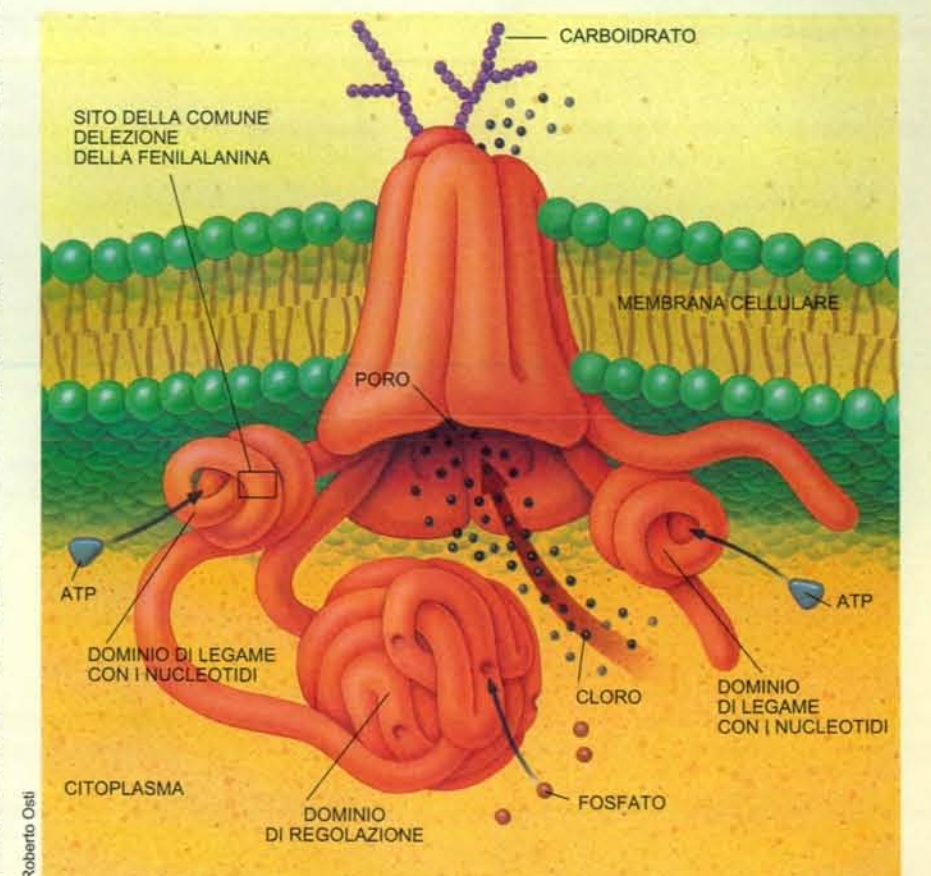
Nella prima serie di indagini, Paul M. Quinton dell'Università della California a Riverside ha trovato che gli epiteli che rivestono i dotti delle ghiandole sudoripare non riuscivano a riassorbire in maniera efficiente il cloro dal lume del dotto. Questa scoperta ha spiegato infine perché le persone affette da fibrosi cistica hanno un sudore insolitamente salato. Il sudore viene normalmente prodotto dalla porzione glomerulare della ghiandola sudoripara e quindi convogliato alla superficie cutanea da un dotto escretore. Inizialmente il sudore è una soluzione ricca di ioni sodio e cloro, i costituenti del sale da cucina. Ma, mentre il liquido attraversa il dotto, gli ioni sfuggono dall'epitelio, lasciando l'acqua. Così, il sudore che viene escreto per raffreddare la cute è solo leggermente salato. Nei pazienti con fibrosi cistica, invece, l'incapacità del tessuto epiteliale di assorbire cloro e la conseguente compromissione dell'assorbimento del sodio dal lume del dotto fa sì che il sudore conservi un eccesso di ioni e diventi anormalmente salato.

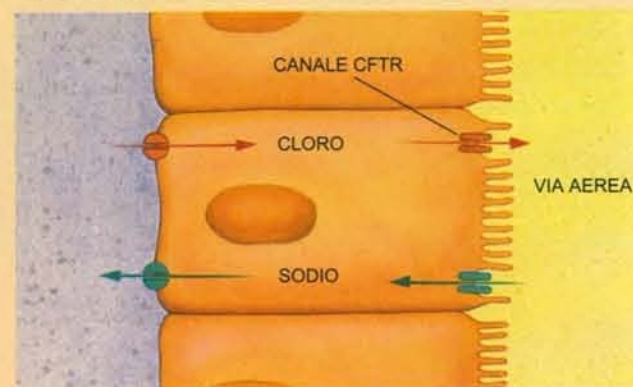
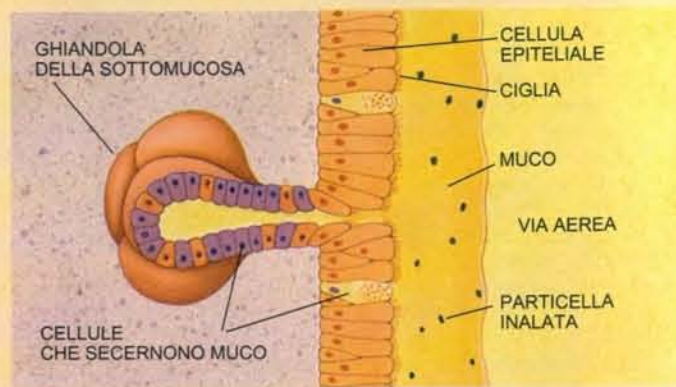
Nella seconda serie di ricerche, Michael R. Knowles e Richard C. Boucher della Università del North Carolina a Chapel Hill hanno rivolto la loro attenzione ai polmoni. Essi hanno scoperto che il movimento del cloro dal tessuto epiteliale al lume delle vie aeree era ridotto, e che l'assunzione del sodio da parte dell'epitelio era più intensa del normale. Si è adesso dimostrato che la riduzione del trasporto di cloro avviene anche nell'epitelio dei dotti pancreatici dei topi e nell'intestino di pazienti umani.

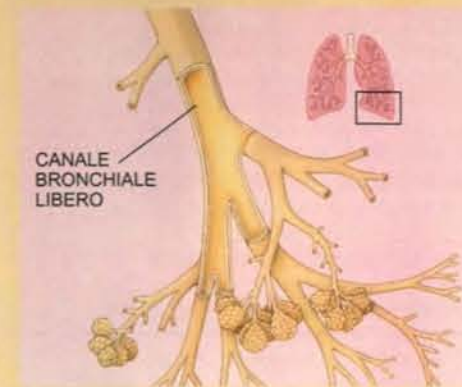
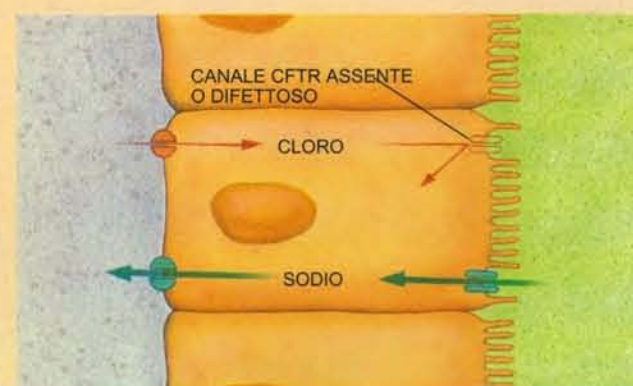
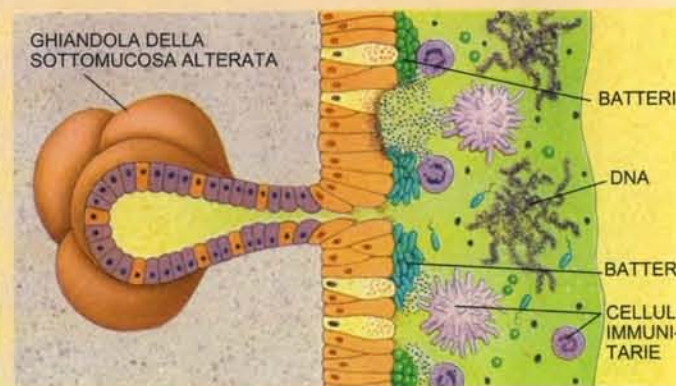
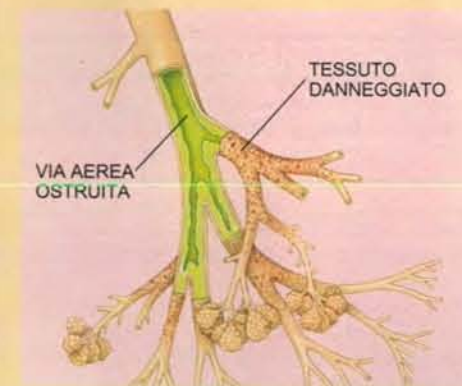
Finalmente viene individuato il gene

Mentre progredivano gli studi sul trasporto del cloro, molti ricercatori erano impegnati in una vera e propria corsa per trovare il gene responsabile della fibrosi cistica. L'obiettivo fu raggiunto nel 1989, quando un gruppo formato da numerosi ricercatori coordinati da Lap-Chee Tsui e John R. Riordan dell'Hospital for Sick Children di Toronto e da Francis S. Collins, allora all'Università del Michigan, annunciò di aver isolato il gene. Sapendo che il prodotto proteico del gene probabilmente influenzava in modo diretto o indiretto il movimento del cloro, chiamarono la proteina «regolatore della conduttività transmembrana nella fibrosi cistica» (CFTR).

Nel corso del lavoro di ricerca sul gene, il gruppo individuò anche un'anomalia nel DNA che sembrava spiegare circa il 70 per cento dei casi di fibrosi cistica. Questa aberrazione, spesso chiamata mutazione ΔF508, consiste nella delezione di tre nucleotidi (i costituenti del DNA) dal gene. Questa perdita fa sì che il prodotto proteico del gene manchi di un singolo amminoacido: la fenilalanina in posizione 508.

La notizia fu entusiasmante per tutti coloro che si occupavano di fibrosi cistica: prometteva di aprire nuove vie di

Il gene della fibrosi cistica si trova sul cromosoma 7 e normalmente codifica per una proteina chiamata regolatore della conduttività transmembrana nella fibrosi cistica (CFTR). Il difetto che in genere provoca la malattia è l'eliminazione di tre nucleotidi (*lettere in rosso nella colonna centrale*); questa alterazione, chiamata mutazione Δ508, causa l'assenza di un amminoacido - la fenilalanina in posizione 508 - nella proteina CFTR. La fenilalanina viene a mancare perché il sistema cellulare per la sintesi proteica ora vede una sequenza ATT (un modo alternativo di codificare per l'isoleucina) nella regione del gene che specifica l'amminoacido in posizione 507 della proteina, seguito dalla sequenza GGT che codifica per la glicina.

La proteina CFTR normalmente forma un canale che consente il passaggio del cloro nella membrana di molte cellule. La sua struttura esatta deve ancora essere determinata, ma si sa che il movimento degli ioni attraverso il poro è regolato da tre dominî citoplasmatici della proteina. Il passaggio dello ione cloro è consentito solo quando i due dominî di legame con i nucleotidi «agganciano» e poi tagliano l'adenosintrifosfato (ATP) e quando il dominio di regolazione viene fortemente fosforilato.

CELLULE EPITELIALI

SEZIONE DELL'EPITELIO E DELLA VIA AEREA

BRONCHI E BRONCHIOLI

POLMONE NORMALE

POLMONE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

Roberto Osti

Le basi molecolari dell'affezione polmonare nei pazienti con fibrosi cistica sono complesse. Negli individui sani (*sequenza in alto*) le cellule epiteliali che rivestono le vie aeree (*riquadro a sinistra*) possiedono almeno due tipi di canali rivolti verso la superficie che si affaccia sul lume. Uno - il canale CFTR (*in rosso*) - libera cloro nel lume; l'altro (*in blu*) assume ioni sodio. Questo meccanismo fa in modo che il muco prodotto dalle altre cellule si mantenga fluido e facile da rimuovere (*riquadro al centro*), consentendo alle vie aeree di rimanere pervie (*riquadro a destra*). Nei pazienti affetti da fibrosi cistica (*sequenza in basso*), l'assenza o il malfunzionamento del canale CFTR impedisce il trasporto del cloro (*riquadro a sinistra*) e indirettamente permette che le cellule introducano un eccesso di ioni sodio (*freccia spessa in blu*). Il muco diventa allora più denso e resistente alla rimozione (*riquadro al centro*) e i batteri che vi rimangono intrappolati possono proliferare. Nel loro insieme questi cambiamenti causano una grave ostruzione delle vie aeree e un loro permanente danneggiamento (*riquadro a destra*).

conoscenza e di fornire nuove opzioni terapeutiche. Tuttavia si desideravano nuove prove che il gene isolato fosse quello corretto. Una prova convincente si sarebbe potuta ottenere inserendo una versione normale del gene nelle cellule di un paziente affetto da fibrosi cistica e correggendo così il difetto nel trasporto del cloro. Purtroppo la costruzione di una versione anche semplificata del gene si rivelò estremamente difficoltosa. Nell'estate del 1990, tuttavia, il nostro collega Richard J. Gregory della Genzyme Corporation riuscì a risolvere il problema.

Noi due e i nostri collaboratori non esitammo a inserire il gene in cellule epiteliali isolate dalle vie aeree di pazienti con fibrosi cistica. Unimmo poi alle cellule AMP ciclico, una molecola che normalmente stimola il trasporto del cloro nell'epitelio delle vie aeree, ma non ha alcun effetto sul tessuto dei pazienti con fibrosi cistica. Con entusiasmo potemmo osservare come l'AMP ciclico riusciva a fare uscire il cloro dalle cellule trattate; il gene le aveva rese apparentemente normali. Non fummo i soli a rallegrarci: Collins e parecchi suoi colleghi avevano ottenuto risultati analoghi applicando metodi differenti sulle cellule epiteliali pancreatiche.

I successi conseguiti con le colture cellulari facevano pensare che l'inserimento di geni *CFTR* normali nei pazienti avrebbe potuto correggere l'anomalia biochimica: una possibilità davvero straordinaria. Ma sapevamo anche, come vedremo, che c'erano molti ostacoli sul cammino verso questo obiettivo. Nel frattempo vi era un altro evidente problema da risolvere: stabilire esattamente come la proteina CFTR influenzi il trasporto del cloro.

La funzione della proteina CFTR

La sequenza lineare di amminoacidi della proteina, che è stata facilmente dedotta una volta isolato il gene, offriva immediatamente alcuni indizi sul comportamento normale della molecola. In particolare la sequenza era molto simile a quella che si osserva in una famiglia di proteine chiamate ATPasi di traffico o trasportatrici ABC (in quanto recano una struttura denominata ATP *binding cassette*). Questa somiglianza implicava che anche la proteina CFTR potesse essere analoga, nel comportamento e nella struttura avvolta tridimensionalmente, a questa famiglia di proteine.

La famiglia delle ATPasi di traffico comprende un certo numero di proteine utilizzate da batteri per pompare sostanze nutritive attraverso la membrana cellulare; include anche la proteina di resistenza ai farmaci che purtroppo espelle dalle cellule neoplastiche le sostanze comunemente usate in chemioterapia (si veda l'articolo *La resistenza multipla ai farmaci antitumorali* di Norbert Kartner e Victor Ling in «Le Scienze» n. 249, maggio 1989). Quando sono avvolte, queste ATPasi generalmente hanno quattro parti strutturali principali o dominî: due attraversano la membrana (ciascuno di essi contiene diversi segmenti transmembrana) e due risiedono nel citoplasma. Queste due ultime unità, chiamate dominî di legame con i nucleotidi, assorbono ATP (adenosintrifosfato) e lo tagliano per ottenere l'energia necessaria al meccanismo di pompaggio. In base alle previsioni la molecola CFTR avrebbe dovuto avere essenzialmente la stessa forma ma, come vedremo, con un componente in più situato nel citoplasma.

Basandosi sulle funzioni delle ATPasi, alcuni ricercatori sostenevano l'ipotesi che la CFTR fosse una pompa azionata dall'ATP che trasferiva attivamente una qualche sostanza dentro e fuori dalle cellule epiteliali; la sostanza trasportata induceva allora il trasporto del cloro attraverso la membrana cellulare tramite un canale separato. Fu postulato uno schema così complesso perché nessun canale ionico conosciuto (del tipo che sarebbe stato necessario per un trasporto più diretto del cloro) assomigliava alla struttura avvolta prevista per la CFTR. Una seconda ipotesi prevedeva che la CFTR stessa si fissasse ai canali del cloro e ne influenzasse l'attività. Secondo una terza ipotesi, la CFTR avrebbe potuto fungere direttamente da canale per il cloro anche se la sua struttura era insolita per i canali ionici noti all'epoca. In quest'ultimo scenario, i due dominî che attraversavano la membrana avrebbero formato il poro tramite il quale il cloro superava la membrana cellulare.

Via via che le ricerche progredivano, i risultati confermavano la terza teoria: era la CFTR a formare il canale del cloro. Scoprimmo che il trasferimento di un gene per la CFTR in cellule impermeabili al cloro conferiva loro la capacità di trasferire questo ione. Se il gene era dapprima alterato in maniera tale da influire sulle parti della proteina CFTR che si ritiene favoriscano il passaggio del cloro attraverso il canale, l'affinità di quest'ultimo per lo ione diminuiva; questo effetto fu dimostrato dal nostro collega Matthew P. Anderson dell'Università dello Iowa. Gli ultimi dubbi svanirono quando Riordan e colleghi inserirono molecole di CFTR altamente purificata in membrane cellulari artificiali (doppi strati lipidici) che non contenevano alcun'altra proteina con funzione di canale. L'aggiunta della molecola permetteva il passaggio di ioni attraverso la membrana.

Successive indagini hanno chiarito la funzione del componente «extra» della CFTR assente nella ATPasi di traffico. In base a certe brevi sequenze contenute in questo componente, si è dedotto che il misterioso segmento è un dominio di regolazione (dominio R) la cui attività nel citoplasma è controllata dall'aggiunta e dalla sottrazione di gruppi fosfato. Vari esperimenti, com-

I dilemmi posti dai test

Ora che sono state individuate molte mutazioni genetiche che provocano la fibrosi cistica, coloro che desiderano avere figli possono scoprire facilmente se sono portatori della malattia, ossia se le loro cellule ospitano una copia difettosa quiescente del gene *CFTR*. Una coppia può anche sapere se il figlio che sta aspettando ha ereditato due copie alterate del gene (una da ogni genitore) e sarà quindi affetto da fibrosi cistica.

La difficoltà per molte persone è quella di decidere che cosa fare una volta conosciuti questi risultati. I problemi derivano in parte dal fatto che i laboratori che eseguono le analisi genetiche non individuano ogni mutazione del gene *CFTR*. Di conseguenza un esito negativo rassicurante non esclude del tutto la possibilità che un individuo sia portatore del gene alterato oppure sia affetto da fibrosi cistica. (Tuttavia un risultato favorevole del test prenatale non è ambiguo se si dimostra che il feto è privo degli specifici mutanti *CFTR* portati dai genitori.) Inoltre non è ancora possibile prevedere la gravità dei sintomi in una persona che abbia ereditato due geni *CFTR* mutanti; anche se è noto che certe alterazioni sono di solito associate con una sintomatologia accentuata o con una meno severa, queste associazioni non sono necessariamente valide per ogni individuo.

Alcune coppie possono avere la tentazione di pensare che la ricerca progredirà abbastanza da proteggere un bambino nato oggi dai gravissimi danni polmonari che sono caratteristici della fibrosi cistica. Tuttavia la ricerca in campo medico incontra spesso ostacoli imprevisti e insuccessi prima di raggiungere il suo obiettivo. Pertanto, sebbene sia probabile che nei prossimi anni le terapie migliorino - anche nettamente - nessuno può prevedere esattamente quando la fibrosi cistica diventerà più facilmente trattabile. I futuri genitori devono quindi tenere presente che un bambino nato oggi con la fibrosi cistica dovrà comunque soffrire per la malattia e potrebbe non sfuggire a una morte prematura.

Queste incertezze rendono le decisioni estremamente ardue. Questo è un momento entusiasmante per la ricerca sulla fibrosi cistica, ma è anche un momento difficile per i futuri genitori che si trovano a dover prendere decisioni potendo contare sulle possibilità tecnologiche attuali, ma potendo solo sperare nei prossimi, probabili progressi.

presi quelli effettuati dai nostri colleghi Seng H. Cheng della Genzyme e Devra P. Rich dell'Università dello Iowa, hanno dimostrato che quando il dominio R è privo di gruppi fosfato il cloro non è in grado di entrare nel lume del canale. Ma quando i cambiamenti chimici avvenuti nella cellula (specificamente un aumento dei livelli di AMP ciclico) fanno sì che enzimi addizionino fosfato al dominio R, questa aggiunta promuove il trasporto del cloro attraverso il canale.

È utile, anche se semplicistico, immaginare che, quando il dominio di regolazione non è fosforilato, si comporti come un cancello che blocca l'apertura nel citoplasma del poro di membrana. L'aggiunta di fosfato in qualche modo sposta il dominio - apre il cancello - permettendo al cloro di passare nel poro. Altre analisi hanno dimostrato che i dominî di legame con i nucleotidi influenzano anch'essi l'attività del canale. Perché gli ioni attraversino il poro, questi dominî devono legarsi all'ATP e probabilmente tagliarlo.

Tony Brain, Science Photo Library

David M. Phillips, Population Council, Science Source

I batteri che spesso causano gravi infezioni polmonari nei pazienti affetti da fibrosi cistica comprendono *Staphylococcus aureus* (*in alto*) e *Pseudomonas aeruginosa*. Una volta insediate, le infezioni tendono a diventare ricorrenti.

Come agiscono le mutazioni

Anche se sappiamo che la proteina CFTR forma un canale che consente il passaggio del cloro e abbiamo un'idea di come essa funzioni, resta in sospeso una domanda importante: in che modo esattamente le mutazioni del gene *CFTR* portano a un'interruzione del trasporto del cloro? L'effetto della più comune mutazione del DNA - la perdita di materiale genetico che causa l'assenza della fenilalanina in posizione 508 nella proteina CFTR - è stato quello più intensamente studiato.

Questa anomalia genera ciò che è chiamato un difetto del traffico intracellulare. Molte proteine, fra cui la versione normale della CFTR, dopo essere state sintetizzate subiscono un'elaborazione. Esse acquisiscono alcuni gruppi glucidici nel reticolo endoplasmatico e quindi nell'apparato di Golgi prima di essere inviate verso la membrana cellulare. La proteina mutante, al contrario, non riesce a uscire dal reticolo endoplasmatico. Probabilmente si blocca in questa sede perché il sistema per il «controllo di qualità» del reticolo endoplasmatico riconosce che la proteina è avvolta in maniera non corretta. Le proteine che vengono identificate come difettose sono contrassegnate per la distruzione anziché essere avviate a una ulteriore elaborazione.

Sebbene la mutazione che coinvolge la fenilalanina in posizione 508 sia la più comune, ne sono state identificate centinaia di altre in persone affette dalla fibrosi cistica. Come accade per la mutazione 508, molte di queste alterazioni impediscono alla proteina di raggiungere la membrana cellulare. Alcune prevengono addirittura la sintesi della proteina CFTR, mentre altre sono tali da consentire la produzione e l'inserimento in membrana della proteina, che però non può funzionare correttamente. In questo ultimo caso, le mutazioni possono bloccare il trasporto del cloro perturbando la funzione di un dominio di legame con i nucleotidi o introducendo un difetto nelle pareti del poro di trasporto ionico.

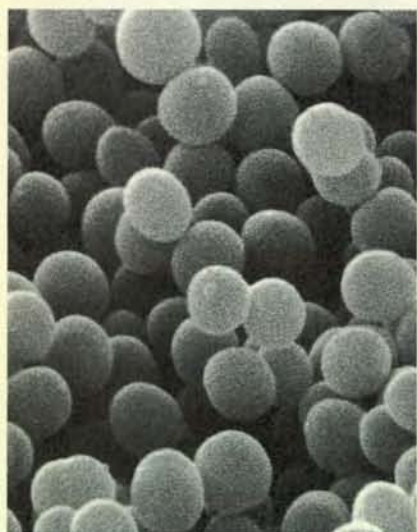
In generale, i soggetti nelle cui cellule vi sono due copie del gene con la mutazione che coinvolge la fenilalanina 508 tendono ad avere una patologia dai sintomi molto marcati, probabilmente perché non più di una minuscola quantità della proteina alterata riesce a uscire dal reticolo endoplasmatico. Nelle persone in cui il difetto permette ad almeno una parte della CFTR di raggiungere la membrana e di trasportare in qualche misura il cloro, questa attività a basso livello dà origine a sintomi meno gravi. Tuttavia questi andamenti non si riscontrano sempre, il che rende problematico fare previsioni nei singoli casi. In effetti, due pazienti che abbiano esattamente la stessa mutazione in entrambe le copie del gene *CFTR* possono manifestare differenze significative nella entità dei danni organici subiti. Questa differenza deriva dal fatto che altri fattori genetici e ambientali ancora poco conosciuti possono probabilmente influenzare il decorso della malattia.

È doloroso dover ammettere che le conoscenze sempre crescenti sui difetti genetici non hanno ancora permesso di spiegare veramente in che modo l'anomalo trasporto del cloro nell'epitelio polmonare alteri il trasporto del sodio e in che modo questi cambiamenti diano origine all'accumulo di muco nelle vie bronchiali. Si è scoperto che le ghiandole della sottomucosa che producono muco sintetizzano una grande quantità di proteina CFTR. Quale ruolo possono avere nella malattia? I ricercatori si chiedono anche perché nella fibrosi cistica le vie aeree siano particolarmente esposte all'infezione da parte di certi batteri. Per esempio, le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* sono particolarmente frequenti. Si sta solo cominciando a capire perché certi microrganismi trovino condizioni più favorevoli.

Ci si domanda inoltre se la proteina CFTR possa avere altre funzioni oltre al suo ruolo di canale del cloro. Una delle possibilità che si prendono in considerazione è che la molecola possa contribuire alla regolazione di canali del cloro di tipo diverso. Si è anche ipotizzato che questa proteina possa alterare indirettamente il tipo e la quantità di molecole glucidiche presenti sulla superficie epiteliale e favorire così la colonizzazione da parte di determinati batteri.

Strategie per il trattamento

A dispetto delle domande che rimangono senza risposta, le conoscenze acquisite dal 1989 hanno già indicato parecchie vie per attaccare la fibrosi cistica. Una possibilità consiste nel compensare la mancanza dei canali del cloro formati dalla CFTR incrementando l'attività di una classe diversa di canali. Per esempio, si sa che canali controllati dagli ioni calcio esistono sulla superficie delle cellule epiteliali rivolta verso il lume. Queste molecole di solito non riescono a compensare la mancanza dei canali formati dalla CFTR, ma forse la loro capacità di trasportare cloro può essere incentivata artificialmente. Questa possibilità è ora sottoposta a sperimentazione clinica.

Un giorno si potranno forse fornire proteine CFTR purificate alle cellule

Alcune strategie per il trattamento delle anomalie polmonari

L'affezione polmonare caratteristica della fibrosi cistica può essere combattuta a diversi livelli. Le potenziali strategie vanno dall'eliminazione del difetto genetico che costituisce il presupposto dei danni polmonari fino alla sostituzione del polmone danneggiato con uno sano ottenuto da un donatore compatibile.

ANOMALIA	METODO	SITUAZIONE
Mutazione del gene *CFTR*	Inserimento di un gene normale con la terapia genica; introduzione di proteina CFTR normale nelle cellule	La terapia genica è sperimentata a livello preliminare; i metodi di introduzione della proteina sono inadeguati
Difetto nel trasporto della proteina CFTR alla membrana cellulare	Somministrazione di farmaci che «scortino» la proteina fino alla membrana delle cellule epiteliali	Nessuna sostanza adatta è già stata identificata
Anomalo trasporto di cloro attraverso i canali CFTR della membrana	Somministrazione di farmaci che aumentano l'attività di altre classi di canali del cloro nelle cellule epiteliali	I farmaci vengono sperimentati in test clinici preliminari
Ostruzione delle vie aeree da parte di muco denso	Percussione del torace e del dorso per rimuovere le secrezioni; somministrazione di DNasi e altri farmaci per fluidificare le secrezioni	La percussione toracica è un trattamento standard; la DNasi è oggi ampiamente usata e farmaci analoghi vengono sperimentati in animali
Sviluppo di infezioni ricorrenti che possono danneggiare i polmoni	Somministrazione di antibiotici per distruggere i batteri o induzione di anticorpi per rimuovere i microrganismi	Gli antibiotici sono ampiamente usati; gli anticorpi vengono sperimentati in test clinici preliminari
Danno tissutale causato dalla risposta immunitaria ai batteri	Somministrazione di farmaci che riducono gli effetti dannosi della risposta immunitaria	Gli antinfiammatori steroidei vengono usati in alcuni casi; si stanno sperimentando antinfiammatori non steroidei
Distruzione del polmone	Trapianto di polmone	Il trapianto per ora è un'opzione in determinati casi

che ne hanno bisogno. Studi condotti su cellule in coltura hanno dimostrato che molecole di questa proteina possono correggere il trasporto del cloro nelle cellule che sono portatrici di un gene *CFTR* difettoso.

In teoria un'altra tattica potrebbe essere quella di somministrare farmaci capaci di «scortare» le molecole CFTR mutanti dal reticolo endoplasmatico, attraverso l'apparato di Golgi, fino alla membrana cellulare. Sembra che valga la pena di portare avanti questa idea perché le molecole CFTR Δ508 che si bloccano nel reticolo endoplasmatico di solito funzionano discretamente quando vengono sperimentalmente inserite in una membrana cellulare. Per il momento, tuttavia, non si conoscono sostanze in grado di correggere l'anomalia del traffico intracellulare.

Un approccio diverso, non ancora sperimentato, sarebbe quello di utilizzare farmaci per incrementare l'attività di quelle poche molecole CFTR mutanti che riescono a farsi strada fino alla membrana cellulare.

L'opzione terapeutica che suscita le maggiori speranze è tuttavia la terapia genica, con la quale si cerca di inserire una copia normale del gene *CFTR* nelle cellule che ne sono prive. Se il procedimento funzionasse bene, il DNA inserito nelle cellule bersaglio dovrebbe dirigere la sintesi di proteina CFTR normale e correggere l'anomalia biochimica che costituisce il presupposto della fibrosi cistica. L'introduzione del gene è l'approccio che si preferisce perché dovrebbe ristabilire tutte le funzioni della proteina CFTR, comprese quelle che eventualmente non fossero ancora state scoperte.

Il metodo più studiato di terapia genica sfrutta la capacità dei virus di entrare nelle cellule, trasportando con sé il DNA. Noi e altri ricercatori abbiamo dedicato particolare attenzione agli adenovirus come vettori genici perché questi microrganismi sono per loro natura adatti a infettare le vie aeree umane, ma di solito provocano patologie relativamente innocue, come il comune raffreddore. Gli adenovirus vengono alterati in due modi: prima certi geni virali sono rimossi per impedire al virus di riprodursi nelle cellule e causare una sintomatologia patologica; poi il DNA asportato è sostituito con un gene *CFTR* normale.

Il nostro gruppo, come pure quelli di Ronald G. Crystal, allora al National Heart, Lung and Blood Institute, e di James M. Wilson, allora all'Università del Michigan, ha dimostrato che questi vettori possono introdurre il gene *CFTR* in cellule epiteliali *in vitro* e in cellule delle vie aeree in animali. Per di più, le cellule trattate utilizzano il DNA per

sintetizzare molecole CFTR che funzionano normalmente come canali per il cloro.

In base a questi esperimenti, parecchi gruppi di ricerca hanno tentato di inserire il gene *CFTR* in pazienti umani usando come vettori adenovirus modificati con l'ingegneria genetica. Lo scopo di questi primi esperimenti è soprattutto quello di valutarne la sicurezza. Tuttavia, noi e altri, abbiamo sperimentato la capacità di un adenovirus recante il gene *CFTR* di ristabilire il trasporto del cloro nell'epitelio nasale di alcuni pazienti. Abbiamo scelto l'epitelio nasale perché è simile a quello delle vie bronchiali, ma è più facile da raggiungere.

Il nostro primo test è stato incoraggiante. A scopo sperimentale, abbiamo applicato il virus alterato direttamente a una piccola zona di epitelio nasale. Il trattamento ha parzialmente corretto il trasporto del cloro per un certo tempo. In seguito, però, una prova simile condotta da noi ha avuto meno successo, e una eseguita da un altro gruppo non ha prodotto alcun miglioramento nel trasporto del cloro. Questi risultati indicano che i vettori adenovirali devono essere migliorati sostanzialmente prima di poter servire da agenti di trasporto nella terapia genica.

Anche se si trovassero dei modi per aumentare l'efficienza del trasporto di geni da parte dei virus, rimarrebbe un altro serio problema. La maggior parte delle cellule del tessuto epiteliale viene rimpiazzata ogni pochi mesi. Pertanto la terapia genica dovrebbe venire ripetuta probabilmente alcune volte all'anno, almeno fino a quando le rare cellule a lunga vita che generano le nuove cellule epiteliali possano essere indotte ad assumere permanentemente un gene *CFTR* normale.

A parte la scomodità e il costo, la necessità di trattamenti ripetuti è motivo di preoccupazione perché un individuo reagisce agli adenovirus organizzando una risposta immunitaria che finisce per eliminare i microrganismi e impedisce le infezioni ripetute. Perché la terapia genica abbia successo, si dovrebbero trovare sistemi in grado di «nascondere» gli adenovirus al sistema immunitario o mettere a punto vettori virali o di altro tipo che non inducano una risposta immunitaria.

Un'alternativa promettente all'impiego di virus potrebbe essere quella di rivestire il gene terapeutico con molecole lipidiche che non vengono riconosciute dal sistema immunitario, ma tuttavia permettono al DNA di entrare nelle cellule. Studi recenti condotti su pazienti umani da Eric Alton e collaboratori del Royal Brompton Hospital di Londra indicano che questo metodo può ripristinare la permeabilità al cloro nell'epitelio delle vie aeree, sebbene questo gruppo, come il nostro, abbia finora studiato solo l'epitelio nasale. Inoltre il trasporto di geni da parte di sistemi non virali è ancora poco efficiente e deve essere notevolmente migliorato.

Resta ancora molto da studiare prima di riuscire a comprendere esattamente in che modo la mancanza della proteina CFTR conduca alle manifestazioni della fibrosi cistica. E sarà necessario eliminare una grande quantità di ostacoli tecnici prima che una qualsiasi terapia possa comunemente essere impiegata per compensare questo difetto genetico. Tuttavia si stanno facendo progressi su molti fronti; è difficile non essere ottimisti sul fatto che le ricerche in corso potranno mettere a disposizione terapie migliori entro pochi anni.

MICHAEL J. WELSH e ALAN E. SMITH lavorano in collaborazione da parecchi anni. Welsh è dal 1981 docente di medicina, fisiologia e biofisica al College of Medicine dell'Università dello Iowa. Smith ha diretto la Divisione di biochimica del National Institute for Medical Research di Mill Hill in Inghilterra ed è ora vicepresidente del settore ricerca presso la Genzyme Corporation di Framingham nel Massachusetts.

COLLINS FRANCIS S., *Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications* in «Science», 256, 8 maggio 1992.

WELSH M. J., ANDERSON M. P., RICH D. P., BERGER H. A., DENNING G. M., OSTEDGAARD L. S., SHEPPARD D. N., CHENG S. H., GREGORY R. J. e SMITH A. E., *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: A Chloride Channel with Novel Regulation* in «Neuron», 8, n. 5, maggio 1992.

RIORDAN J. R., *The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* in «Annual Review of Physiology», 55, pp. 609-630, 1993.

WELSH M. J. e SMITH A. E., *Molecular Mechanisms of CFTR Chloride Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis* in «Cell», 73, n. 7, 2 luglio 1993.

WELSH M. J., TSUI L. C., BOAT T. F. e BEAUDET A. L., *Cystic Fibrosis* in *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, a cura di C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly e D. Valle, McGraw-Hill, 1994.

INGEGNERIA GENETICA

LE SCIENZE *edizione italiana di* SCIENTIFIC AMERICAN

ha dedicato all'argomento diversi articoli:

Le basi neurobiologiche della depressione

Vanno cercate in un alterato funzionamento dei neurotrasmettitori cerebrali e possono essere studiate indagando il meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi

di Ennio Esposito e Pasquale Liguori

La depressione è una malattia di comune riscontro che può essere causa di enormi sofferenze e di forti ripercussioni negative a livello sociale e occupazionale. È stato calcolato che circa il 17 per cento della popolazione generale rischia di ammalarsi di depressione durante il corso della vita. La condizione depressiva, oltre a comportare un disagio psichico, è spesso associata a un malessere fisico che può raggiungere livelli disabilitanti. È stato infatti stimato che il paziente depresso trascorre a letto un maggior numero di giorni rispetto a pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione arteriosa, artrite, ossia da alcune delle malattie croniche maggiormente diffuse. Analogamente a queste patologie, la malattia depressiva può essere considerata una affezione cronica in quanto, nella maggior parte dei casi, assume un andamento ricorrente.

La depressione clinica si differenzia chiaramente dalle semplici modificazioni del tono dell'umore che si possono riscontrare in conseguenza di eventi spiacevoli che si verificano durante l'esistenza di ciascun individuo. Solitamente, in questi casi, i sentimenti di tristezza e di demoralizzazione non raggiungono livelli di particolare intensità e persistono per brevi periodi di tempo. Al contrario, la malattia depressiva si caratterizza per un corredo di sintomi specifici la cui presenza è pressoché costante durante l'arco della giornata e che possono persistere per alcuni mesi.

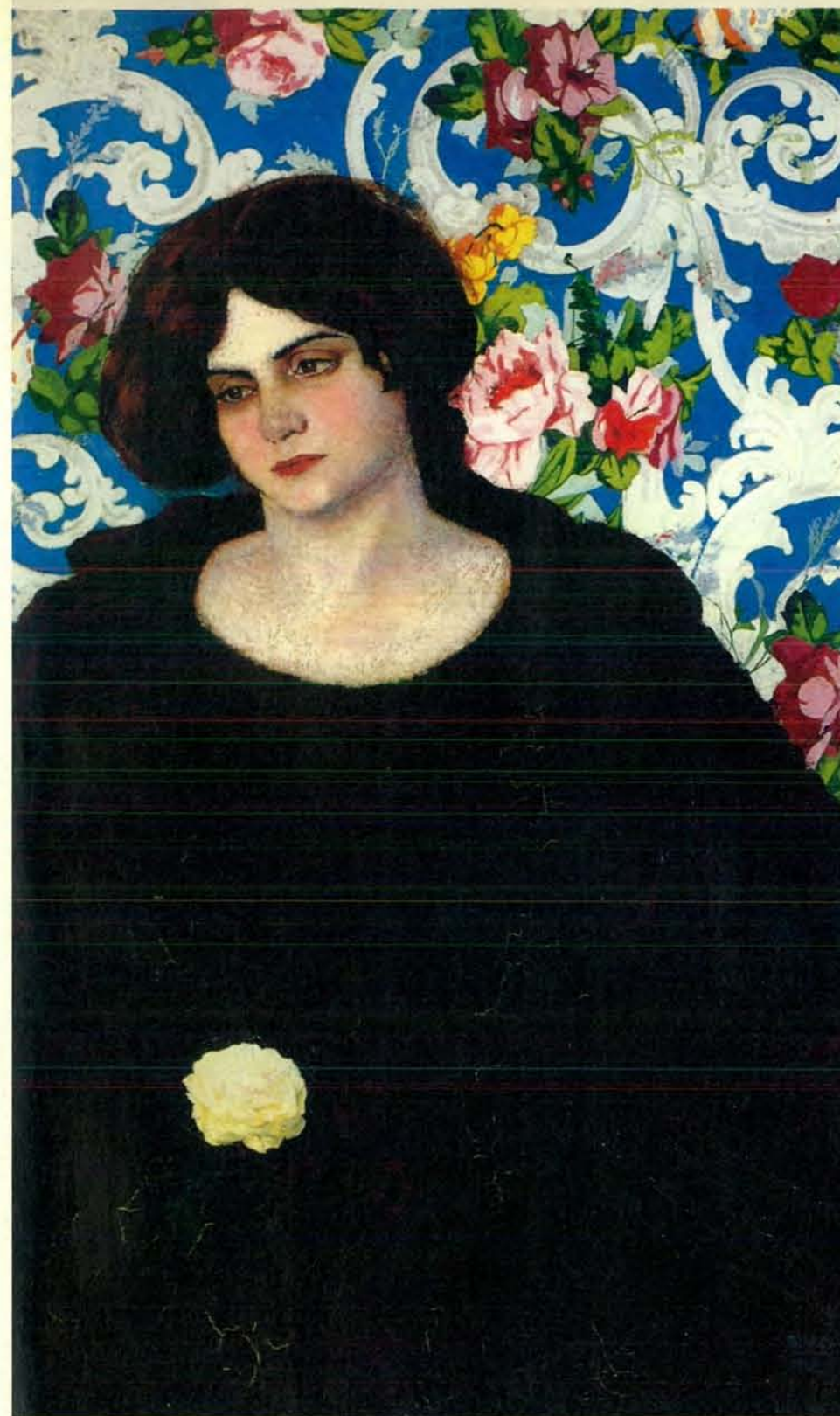
Una delle definizioni di depressione maggiormente diffuse, generalmente accettata dalla comunità scientifica internazionale, è riportata nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, giunto alla sua quarta edizione (DSM IV). In questo manuale, redatto dall'American Psychiatric Association, la diagnosi di depressione viene basata sul riscontro della presenza di almeno cinque dei seguenti sintomi: umore depresso; marcata riduzione dell'interesse (o del piacere) a svolgere le attività quotidiane; dimagrimento; insonnia o stato di sonnolenza (più raramente) quasi ogni giorno; agitazione o ritardo psicomotorio; senso di affaticamento o perdita di energia; sentimenti di inadeguatezza o di colpa; ridotta capacità di ideazione o di concentrazione, indecisione; pensieri ricorrenti di morte, idee di suicidio. Il quadro sintomatologico descritto si riferisce a un tipico episodio di depressione maggiore, definizione che rispecchia una condizione clinica che può assumere connotati variabili: da forme lievi a situazioni di estrema gravità.

La depressione maggiore può rappresentare un'entità clinica autonoma, che insorge solitamente in età giovanile e che tende ad avere un andamento ricorrente durante il corso della vita. In altri casi, invece, episodi di depressione maggiore si alternano, più o meno regolarmente, con episodi maniacali caratterizzati da marcata elevazione del tono dell'umore, loquacità, sensazione di benessere e di potenza, ridotta necessità di sonno. Questo caratteristico disturbo del tono dell'umore viene definito bipolare, in quanto si verifica un'oscillazione fra una condizione depressiva e uno stato maniacale (un quadro sintomatologico opposto a quello depressivo). Spesso la depressione maggiore si associa ad altri disturbi mentali quali la sindrome ossessivo-compulsiva, i disturbi da attacchi di panico, le alterazioni del comportamento alimentare (anoressia, bulimia). In genere, un episodio depressivo maggiore non trattato farmacologicamente tende a risolversi spontaneamente nell'arco di 6-12 mesi. È stato dimostrato che il 70 per cento dei pazienti guarisce entro un anno dalla comparsa dei sintomi mentre, a due anni dall'esordio, la percentuale di risoluzione sale all'81 per cento. Nel restante numero di pazienti, la depressione tende a persistere per diversi anni; il 7 per cento dei casi risulta cronicamente depresso anche a distanza di 10 anni dall'esordio.

Sebbene la maggior parte dei pazienti si ristabilisca completamente dopo un primo episodio depressivo, esiste un'alta probabilità di ricadute. In circa il 30 per cento dei casi si verifica una ricaduta a distanza di un anno dalla guarigione del primo episodio; questa percentuale raggiunge il 75 per cento a distanza di 10 anni. Fortunatamente sono disponibili numerosi farmaci efficaci nel trattamento della depressione che, oltre ad attenuare la sintomatologia, sono anche in grado di accorciare la durata degli episodi e di ridurre la probabilità di ricadute.

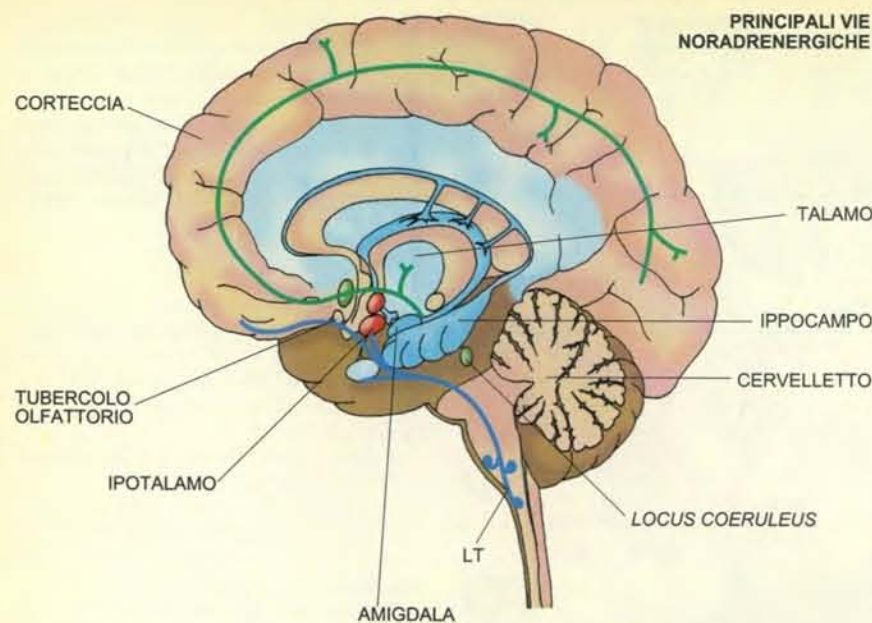
L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci antidepressivi triciclici (così denominati per la loro caratteristica struttura chimica) è avvenuta tra la seconda metà degli anni cinquanta e l'inizio degli anni sessanta, un periodo particolarmente fervido per la ricerca neurofarmacologica. È di quegli anni la scoperta di neuroni contenenti monoammine (noradrenalina, serotonina, dopammina) nel cervello di varie specie animali, uomo compreso. Come vedremo, i neuroni contenenti monoammine (definiti, pertanto, monoamminergici) sono coinvolti nel controllo di importanti aspetti del comportamento.

L'osservazione che gli antidepressivi triciclici interferivano con la funzione trasmettitoriale delle monoammine, aumentandone la disponibilità a livello sinaptico, portò alla formulazione dell'ipotesi che una disfunzione dei sistemi monoamminergici potesse essere alla base della malattia depressiva. A partire dalla metà degli anni sessanta, le ipotesi sulle possibili cause neurobiologiche della depressione sono state basate, fondamentalmente, su dati farmacologici che dimostravano la capacità degli antidepressivi triciclici di aumentare la funzione dei sistemi monoamminergici centrali.

Negli ultimi trent'anni, le varie teorie patogenetiche della depressione si sono evolute parallelamente all'aumento delle conoscenze sul funzionamento dei sistemi monoamminergici e sul meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi. Questo tipo di approccio, che si potrebbe definire «farmacocentrico» è tuttora prevalente fra i ricercatori che studiano i meccanismi neurobiologici della depressione.

Questo dipinto, *La Bigia*, eseguito da Anselmo Bucci nel 1922, rappresenta con molta efficacia lo stato d'animo di un soggetto depresso, che non avverte più alcun interesse né per le cose che lo circondano né per il piacere che esse possono dare. (Dal catalogo *Arte a Milano 1906-1929*, Electa, 1995.)

La maggior parte dei dati riguardanti i meccanismi biochimici dei farmaci antidepressivi è stata ottenuta negli animali da laboratorio e, in particolar modo, nel ratto. È stato, quindi, necessario effettuare un'estrapolazione delle conoscenze dall'animale all'uomo. Tale operazione si è resa necessaria per l'ovvia impossibilità di eseguire alcuni tipi di esperimenti sull'uomo. La principale ipotesi di lavoro si basa sull'assunto che la depressione sia conseguenza di un'alterazione della funzionalità di alcuni sistemi neuronali e, in particolar modo, di quelli monoamminergici. L'attività terapeutica dei farmaci antidepressivi sarebbe pertanto conseguente alla loro capacità di riequilibrare la funzione di questi sistemi neuronali.

Nel cervello esistono diversi sistemi neuronali contenenti monoammine, i cui corpi cellulari sono contenuti, per la stragrande maggioranza, nel tronco cerebrale (bulbo, ponte, mesencefalo). I corpi cellulari sono raggruppati in nuclei discreti, piuttosto omogenei, da cui originano i prolungamenti assonali che innervano pressoché tutto il sistema nervoso centrale. Le terminazioni assoniche dei neuroni monoamminergici formano sinapsi (siti di contatto specializzati attraverso cui avviene la neurotrasmissione) con i costituenti neuronali di numerosissime aree cerebrali. L'attività elettrica del neurone afferente (presinaptico) determina il rilascio delle monoammine nello spazio sinaptico, che è delimitato dalla membrana del neurone efferente (postsinaptico). Una volta rilasciate nello spazio sinaptico, le monoammine si legano a recettori specifici presenti sulla membrana sia dei neuroni postsinaptici sia di quelli presinaptici. Successivamente le monoammine vengono ricaptate all'interno della terminazione presinaptica; questo meccanismo, definito *reuptake*, determina una rapida scomparsa del neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico, con conseguente interruzione della trasmissione nervosa.

Ciascun sistema monoamminergico possiede caratteristiche anatomo-funzionali distinte che ne permettono l'in-

Schema delle principali proiezioni dei fasci noradrenergici dorsale (*locus coeruleus*) e tegmentale laterale (LT). Il sistema noradrenergico cerebrale svolge una importante funzione nella regolazione delle risposte comportamentali (capacità di pensiero, tono dell'umore) e umorali (secrezioni di ormoni) verso stimoli ambientali potenzialmente dannosi. Una disfunzione dei meccanismi di regolazione dell'attività noradrenergica potrebbe essere alla base dell'insorgenza di alcuni sintomi depressivi.

dividuazione e la caratterizzazione. I neuroni contenenti noradrenalina sono raggruppati in vari nuclei distribuiti nel bulbo e nel ponte, che possono essere suddivisi nei sottogruppi del *locus coeruleus* e del sistema tegmentale laterale. Il *locus coeruleus* è formato da un gruppo compatto di cellule noradrenergiche situato nella parte caudale del ponte, vicino al pavimento del quarto ventricolo. Dal *locus coeruleus* si originano fibre (raggruppate nel fascio noradrenergico dorsale) che innervano la corteccia cerebrale, l'amigdala, l'ippocampo, il cervelletto, il talamo, l'ipotalamo. Il sistema laterale tegmentale è formato da diversi nuclei di cellule noradrenergiche situati nel bulbo e nella regione ventrolaterale del ponte. Le fibre nervose che emergono da questi nuclei si raggruppano nel fascio noradrenergico ventrale che innerva varie aree cerebrali: l'amigdala, il tubercolo olfattorio, il setto, l'ipotalamo.

Il contributo relativo di questi due sistemi all'innervazione delle suddette aree cerebrali è variabile. Una volta rilasciata nello spazio sinaptico, la noradrenalina agisce su una particolare classe di recettori definiti adrenergici. Questi si dividono in due grosse categorie: i recettori presinaptici (presenti sul corpo cellulare, sui dendriti o sui terminali presinaptici dei neuroni noradrenergici) e i recettori postsinaptici (presenti sui neuroni postsinaptici). Con le tecniche dei leganti radioattivi e, più recentemente, con quelle di biologia molecolare, è stato possibile caratterizzare vari sottotipi di recettori adrenergici denominati α e β. I recettori α-adrenergici sono suddivisi in α_1 e α_2, mentre quelli β-adrenergici sono distinti in β_1, β_2, β_3. I recettori α_1, β_1 e β_2 sono localizzati a livello postsinaptico, mentre i recettori α_2 sono presenti sia a livello pre- che postsinaptico. I recettori α_2 presinaptici, situati sui corpi cellulari e sulle terminazioni dei neuroni noradrenergici del *locus coeruleus*, svolgono un'importante funzione di autocontrollo sull'attività di questo sistema, in quanto la stimolazione dei recettori α_2 determina una riduzione della liberazione di noradrenalina dalle terminazioni nervose. Tale meccanismo impedisce che si verifichi un eccessivo rilascio di noradrenalina in seguito a eventi capaci di provocare un'intensa stimolazione del *locus coeruleus*.

Il sistema noradrenergico svolge una funzione modulatoria globale, aumentando lo stato di vigilanza e orientando la risposta verso l'ambiente in presenza di stimoli nuovi e potenzialmente dannosi. Situazioni ambientali allarmanti, o percepite come tali dal soggetto, determinano un marcato aumento dell'attività elettrica del *locus coeruleus*. L'attivazione di questo nucleo aumenta la capacità della corteccia cerebrale di elaborare gli stimoli significativi, aumentando il rapporto segnale/rumore di fondo; parallelamente si verifica un incremento dell'attività simpatica periferica. Pertanto il *locus coeruleus* svolge una funzione di integrazione fra stimoli sensoriali e processi fisiologici interni, coordinando la risposta di vigilanza verso l'ambiente con la concomitante attivazione del sistema simpatico. Una disfunzione di questi meccanismi integrativi sembra essere alla base dell'irritabilità e dell'ipervigilanza che si verificano in pazienti depressi e/o ansiosi, i quali mostrano un'eccessiva risposta a stimoli ambientali apparentemente non significativi.

L'ipotesi che una disfunzione del sistema noradrenergico centrale potesse rappresentare una delle principali cause dell'insorgenza della depressione fu avanzata indipendentemente nel 1965 da Joseph J. Schildkraut e William E. Bunney. La cosiddetta teoria noradrenergica della depressione si basava su una serie di dati sperimentali che si erano andati accumulando nell'arco di alcuni anni. Nel 1958, Roland Kuhn aveva dimostrato l'efficacia dell'imiprammina, il prototipo degli antidepressivi triciclici, nel trattamento della depressione. In un secondo tempo, Jacques Glowinski e Julius Axelrod scoprirono che l'imiprammina era in grado di bloccare la ricaptazione della noradrenalina.

Il fatto che l'aumento dei livelli sinaptici di noradrenalina indotto dalla imiprammina fosse in grado di ristabilire un normale tono dell'umore in pazienti depressi fece ipotizzare che la sintomatologia depressiva fosse dovuta a un deficit funzionale del sistema noradrenergico. Questa teoria venne corroborata dall'osservazione che la reserpina, un farmaco usato nella cura dell'ipertensione arteriosa che determina una marcata riduzione dei livelli tessutali di monoammine, provocava l'insorgenza di depressione in un certo numero di pazienti. La reserpina, nell'animale da esperimento, provoca un effetto sedativo che viene contrastato dalla somministrazione di imiprammina e di diidrossifenilalanina, un precursore della noradrenalina.

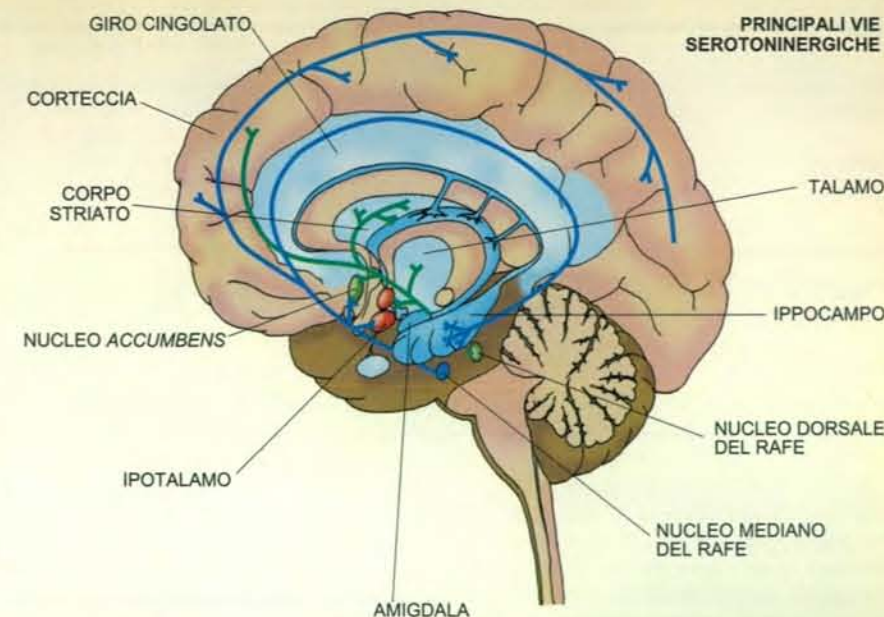
Sulla base di questi dati è stato ipotizzato che la reserpina sia in grado di indurre una condizione biochimica e comportamentale analoga alla condizione depressiva nell'uomo. In effetti, la sedazione da reserpina ha rappresentato un utile modello animale che ha permesso di saggiare numerosi farmaci con potenziale attività antidepressiva.

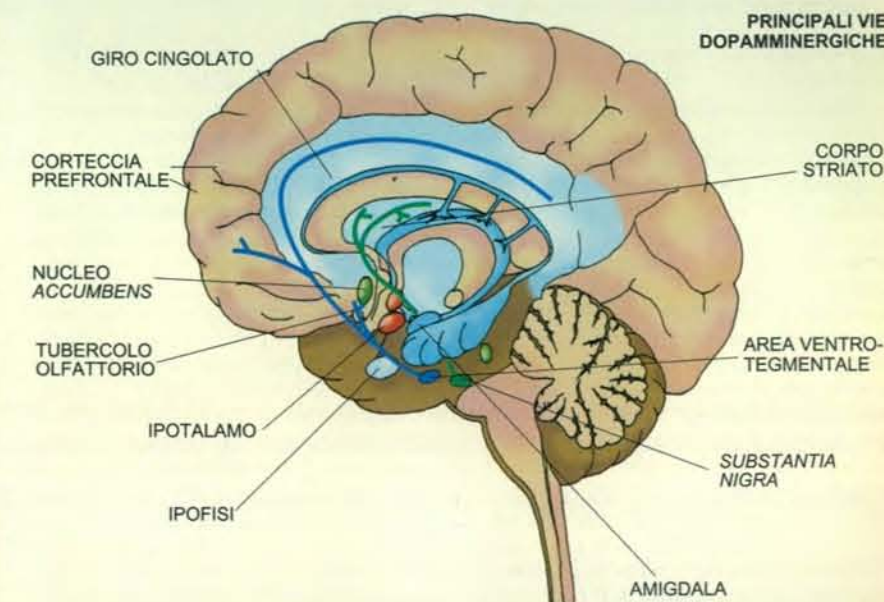
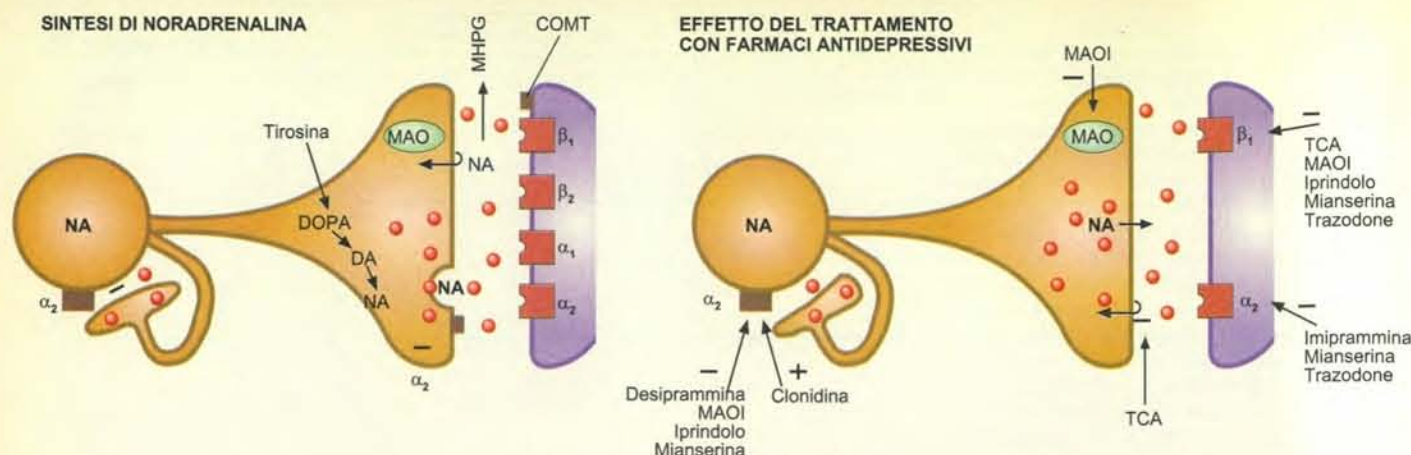
Questa serie di prove, ottenute prevalentemente sull'animale da laboratorio, ha avuto un riscontro clinico, in quanto è stato osservato che pazienti con disturbi del tono dell'umore presentavano alterazioni della funzionalità del sistema noradrenergico. Numerosi studi hanno dimostrato che, nella fase depressiva del disturbo bipolare, è ridotta l'escrezione urinaria di 3-metossi-4-idrossifeniletilenglicol (MHPG), il maggior metabolita della noradrenalina cerebrale. Questi dati, comunque, non sono stati confermati su pazienti con depressione unipolare, nei quali si osserva un'aumentata escrezione di noradrenalina e dei suoi metaboliti. Sia nella forma unipolare che in quella bipolare di depressione esiste un'alta variabilità dei livelli di metaboliti della noradrenalina.

Nei pazienti depressi potrebbe quindi verificarsi un'alterazione dei fini meccanismi che controllano la funzione del sistema noradrenergico, a cui consegue una maggiore variabilità dell'attività basale di questo sistema. L'instabilità funzionale di questo sistema potrebbe essere causata da un'alterata funzionalità dei recettori α_2-adrenergici presinaptici che regolano il rilascio di noradrenalina. In effetti, nei pazienti depressi è stata riscontrata una ridotta risposta alla clonidina, un agonista dei recettori α_2-adrenergici.

La disfunzione dei meccanismi che modulano il rilascio della noradrenalina può provocare alcune modificazioni funzionali dei recettori adrenergici postsinaptici dovute alle eccessive fluttuazioni dei livelli sinaptici di questa monoammina. Sono stati pertanto effettuati numerosi studi tendenti a dimostrare alterazioni del numero dei recettori α_1- e β-adrenergici in pazienti depressi. Non sono state osservate modificazioni significative dei recettori α_1, mentre un aumento dei recettori β è stato riscontrato in un sottogruppo di pazienti depressi ad alto rischio di suicidio.

È probabile che una malattia così complessa come la depressione non sia determinata dalla disfunzione di un singolo sistema di neurotrasmettitori. Esiste, infatti, una serie di dati che indica la presenza di una disfunzione del sistema serotoninergico nella malattia depressiva. L'ipotesi serotoninergica della depressione, analogamente alla teoria noradrenergica, fu avanzata verso la metà degli anni sessanta. Inizialmente le due teorie furono presentate in alternativa fra di loro; si propose cioè l'esistenza di forme depressive a prevalente componente noradrenergica o serotoninergica.

La dicotomia non ha trovato conferme sperimentali e, attualmente, le due teorie possono essere riconciliate. Bisogna considerare che il cervello è costituito da un'intricata rete di circuiti neuronali interconnessi. Numerose osservazioni dimostrano che i sistemi monoamminergici cerebrali sono fra loro collegati e interagiscono funzionalmente. Particolarmente rilevante sembra essere il ruolo svolto dal sistema serotoninergico nel controllo dell'attività dei neuroni contenenti noradrenalina e dopammina. Si comprende, quindi, come un'alterata attività dei neuroni serotoninergici possa provocare una disfunzione dei sistemi catecolamminergici a essi collegati. È pertanto importante conoscere le caratteristiche anatomo-funzionali e i meccanismi di regolazione della funzione serotoninergica.

Principali proiezioni serotoninergiche provenienti dai nuclei dorsale e mediano del rafe ponto-mesencefalico. Il sistema serotoninergico cerebrale regola il tono dell'umore, alcune funzioni cognitive, il comportamento alimentare, alcune funzioni neuroendocrine, la temperatura corporea. Vari sintomi depressivi potrebbero essere causati da una ridotta funzionalità di questo sistema.

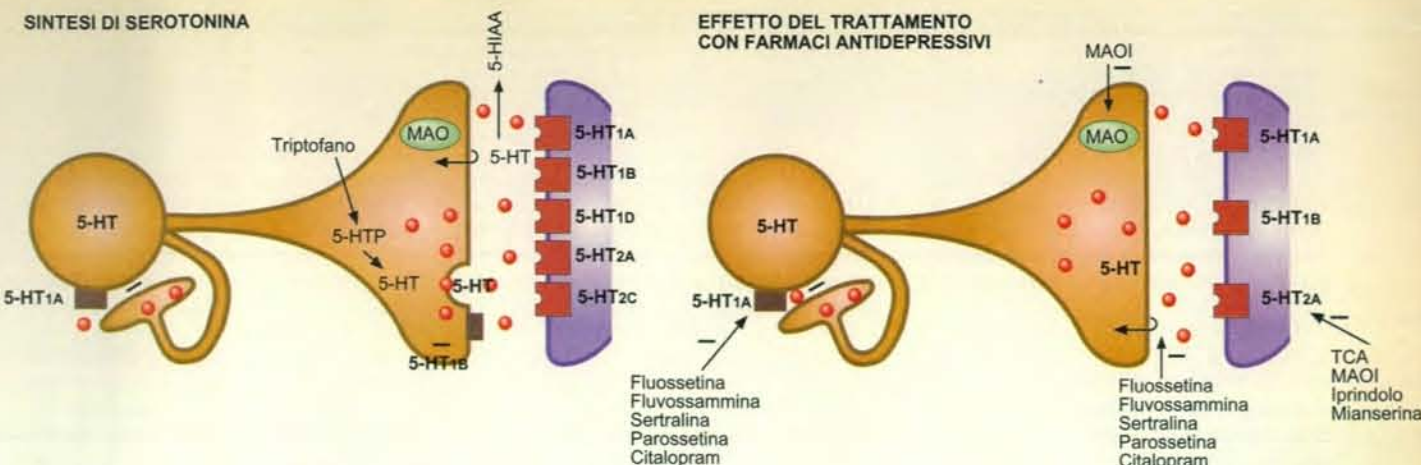
I corpi cellulari dei neuroni contenenti serotonina sono raggruppati a formare i cosiddetti nuclei del rafe, che si estendono a vari livelli del tronco encefalico. Nell'area mediale del ponte e del mesencefalo si trovano i nuclei mediano (MR) e dorsale (DR) del rafe, che forniscono circa l'80 per cento dell'innervazione serotoninergica del prosencefalo. Benché in molte aree l'innervazione proveniente dai due nuclei si sovrapponga, in talune regioni esiste una innervazione proveniente esclusivamente o prevalentemente da un solo nucleo. L'ippocampo riceve una innervazione serotoninergica dal MR; altre a-

Principali proiezioni dei sistemi dopamminergici nigrostriatale e mesocorticolimbico. Quest'ultimo sistema, che origina nell'area ventrotegmentale, svolge un ruolo molto importante nel controllo dei comportamenti motivati e nella modulazione degli stati affettivi. Una ridotta funzionalità del sistema attutisce o abolisce la capacità di apprezzare gli eventi gratificanti e le esperienze piacevoli (anedonia).

All'interno dei neuroni la sintesi di noradrenalina richiede tre passaggi enzimatici (*indicati dalle frecce*): l'amminoacido tirosina viene convertito a 3,4-diidrossifenilalanina (DOPA) mediante la tirosina idrossilasi; la DOPA è successivamente trasformata in dopammina (DA) dalla DOPA-decarbossilasi; la dopammina è quindi convertita in noradrenalina (NA) attraverso la dopammina-beta-idrossilasi. L'inattivazione avviene attraverso due vie enzimatiche: la monoammino-ossidasi (MAO), un enzima localizzato prevalentemente sulla membrana esterna dei mitocondri, trasforma la noradrenalina nella corrispondente aldeide; quest'ultima si trasforma in 3,4-diidrossifenilglicol (DOPEG, *non indicato*) attraverso l'aldeide reduttasi; il DOPEG si converte, a sua volta, in 3-metossi-4-idrossifeniletilenglicol (MHPG) per mezzo della catecol-O-metiltransferasi (COMT). I livelli di MHPG si possono misurare nel liquido cerebrospinale, ma una piccola quantità di MHPG passa anche nel plasma. La noradrenalina si lega ai recettori presinaptici di tipo α_2, presenti sia sui corpi cellulari che sulle terminazioni sinaptiche. I principali recettori postsinaptici sono di tipo α_1, α_2, β_1, β_2. In tutte e tre le vie di trasmissione rappresentate in queste pagine il trattamento cronico con farmaci antidepressivi provoca rispettivamente aumento (+) o diminuzione (–) della sensibilità (o del numero) dei recettori o dei meccanismi che regolano la disponibilità sinaptica di trasmettitore (noradrenalina). Negli schemi sono riportati solo gli effetti principali dei farmaci più rappresentativi. La sigla TCA rappresenta gli antidepressivi triciclici, MAOI gli inibitori delle monoammino-ossidasi.

ree innervate preferenzialmente da questo nucleo sono l'area preottica mediale, il nucleo soprachiasmatico, il bulbo olfattorio, il nucleo mediale del setto. Il DR innerva il corpo striato, il globo pallido, il nucleo laterale del setto, l'amigdala, e fornisce la maggior parte dell'innervazione alla corteccia prefrontale. Esso innerva, assieme al MR, il nucleo *accumbens* e vari nuclei talamici e ipotalamici.

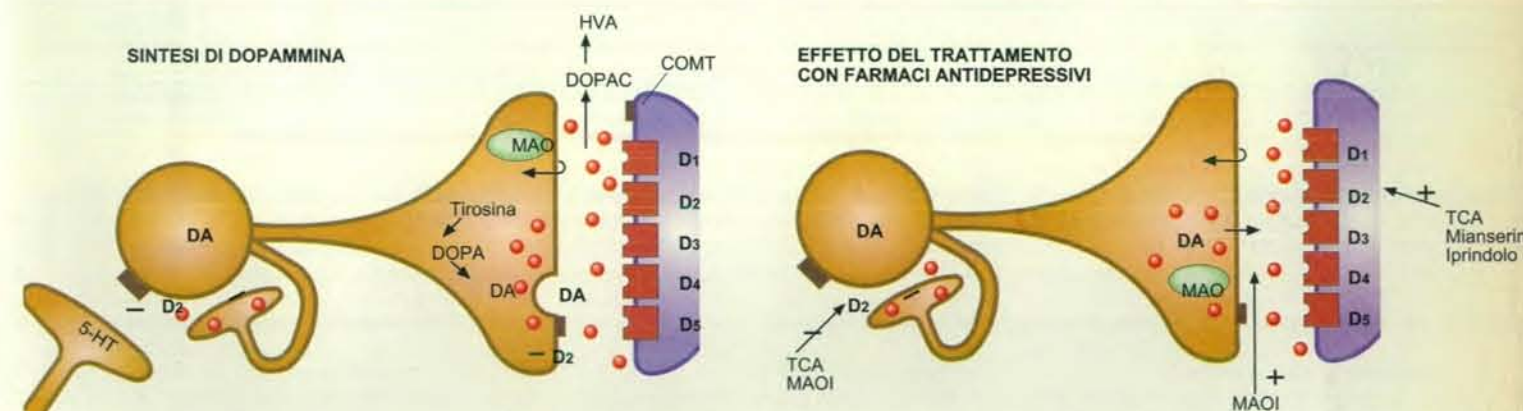
L'attività dei neuroni contenenti serotonina viene regolata da recettori presinaptici localizzati sia a livello somato-dendritico che sui terminali serotoninergici. I recettori somato-dendritici, denominati 5-HT_{1A}, controllano l'attività elettrica dei neuroni e, di conseguenza, regolano il rilascio di serotonina, mentre i recettori 5-HT_{1B}, presenti sui terminali assonici, controllano il rilascio e la sintesi di serotonina. Questi autorecettori svolgono una importante funzione di autocontrollo dell'attività dei neuroni serotoninergici, in quanto impediscono un eccessivo rilascio di serotonina in seguito a stimoli ambientali o endogeni. Esistono numerosi tipi di recettori postsinaptici a cui la serotonina si lega con varia affinità. I recettori ad alta affinità definiti 5-HT_1 sono, a loro volta, suddivisi in 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Apparentemente esiste un solo tipo di recettore a bassa affinità che è stato denominato 5-HT_{2A}. Un altro importante recettore serotoninergico, caratterizzato più recentemente, è il cosiddetto 5-HT_{2C}. Agendo attraverso questi vari recettori, la serotonina è in grado di regolare il tono dell'umore, alcune funzioni cognitive, l'attività sessuale, il comportamento motorio, il comportamento alimentare, alcune funzioni neuroendocrine, la temperatura corporea.

Che il sistema serotoninergico svolga un ruolo rilevante nel controllo del tono dell'umore è dimostrato da una serie di esperimenti condotti sia su soggetti normali che in pazienti depressi. Infatti la somministrazione di una dieta priva di triptofano - l'amminoacido precursore della serotonina - determina un lieve stato depressivo in persone eutimiche (cioè con un normale tono dell'umore), mentre aggrava la sintomatologia di pazienti depressi trattati con farmaci. Oltre ad alterazioni del tono dell'umore, nella depressione maggiore sono frequenti i disturbi dell'appetito, del sonno, dell'attività sessuale, di alcune funzioni neuroendocrine. Questo quadro sintomatologico potrebbe essere causato da una disfunzione dei neuroni contenenti serotonina, poiché si è osservato che l'aumento della trasmissione serotoninergica riduce l'assunzione di cibo, induce sonno, inibisce l'attività sessuale, aumenta i livelli di cortisolo, prolattina e ormone della crescita, attraverso un'azione sull'asse ipotalamo-ipofisario. Una ridotta attività serotoninergica potrebbe essere responsabile dell'insonnia, delle alterazioni neuroendocrine, dell'ansia che spesso si associano alla depressione. Al contrario, la riduzione dell'appetito, dell'attività motoria, dell'interesse per le attività sessuali potrebbe derivare da un aumento della funzione serotoninergica. Queste opposte modificazioni potrebbero essere conseguenti a un'inefficienza dei meccanismi di regolazione che normalmente controllano la scarica dei neuroni serotoninergici e ne impediscono eccessive oscillazioni in risposta a stimoli stressanti.

L'ipotesi che la depressione possa essere dovuta a una disfunzione dell'attività serotoninergica ha trovato conferma in vari studi clinici. Le prime indagini sull'uomo sono state effettuate misurando i livelli di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), il maggior metabolita della serotonina. In diversi studi è stata osservata una ridotta concentrazione del metabolita nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi, rispetto a soggetti normali. Studi più recenti, tuttavia, hanno riportato un aumento dei livelli di 5-HIAA in un gruppo di donne depresse, mentre altri autori non hanno trovato alcuna differenza fra pazienti depressi e soggetti normali.

È probabile che queste discrepanze derivino dal fatto che la concentrazione di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale sia correlabile con alcuni aspetti della malattia depressiva. Infatti, diversi autori hanno riscontrato bassi livelli di metabolita nel liquido cerebrospinale di

La serotonina viene sintetizzata a partire dal triptofano, un amminoacido essenziale che viene trasformato in 5-idrossitriptofano (5-HTP) dalla triptofano idrossilasi, un enzima che si trova all'interno dei neuroni serotoninergici. Dal 5-HTP si forma la serotonina (denominata anche 5-idrossitriptammina, 5-HT), attraverso una reazione enzimatica catalizzata dalla decarbossilasi degli amminoacidi aromatici.

La serotonina viene metabolizzata ad acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) per mezzo dell'azione combinata della MAO e dell'aldeide reduttasi. La serotonina si lega ai recettori presinaptici di tipo 5-HT_{1A} presenti sui corpi cellulari, e a quelli di tipo 5-HT_{1B} sulle terminazioni nervose. Nello schema sono indicati i principali recettori postsinaptici. I simboli + e – rappresentano rispettivamente eccitazione e inibizione.

EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIDEPRESSIVI

La dopammina viene sintetizzata nei terminali nervosi a partire dalla tirosina che viene convertita a DOPA dalla tirosina idrossilasi. La DOPA viene, in un secondo momento, trasformata in dopammina (DA) dalla decarbossilasi degli amminoacidi aromatici. Analogamente alle altre monoammine, la dopammina rilasciata viene ricaptata dai terminali nervosi. La dopammina intraneuronale viene metabolizzata a opera delle MAO che la trasformano in un'aldeide, la quale viene poi convertita in acido diidrossifenilacetico (DOPAC). La dopammina extraneuronale si converte in 3-metossitiramminna per mezzo delle COMT. La 3-metossitiramminna si trasforma in acido omovanillico (HVA) mediante l'azione combinata delle COMT e di un'aldeide deidrogenasi. La dopammina si lega ai recettori presinaptici di tipo D_2, presenti sia sui corpi cellulari che sulle terminazioni sinaptiche. I recettori postsinaptici sono classificati in ordine crescente da D_1 a D_5.

pazienti depressi con ideazione o comportamento suicida.

L'esistenza di una alterata funzionalità del sistema serotoninergico è stata confermata da una serie di studi che hanno valutato diversi parametri neuroendocrini in soggetti depressi. Il sistema neuroendocrino rappresenta una sorta di «finestra» sull'attività cerebrale, in quanto il rilascio degli ormoni ipofisari è sotto il controllo dei neurotrasmettitori ipotalamici. In particolare, i neuroni serotoninergici che innervano l'ipotalamo esercitano un'azione stimolatoria sul rilascio di prolattina, ormone della crescita e ormone adrenocorticotropo, il quale a sua volta stimola la produzione di cortisolo da parte della ghiandola surrenale. La determinazione dei livelli plasmatici di prolattina, ormone della crescita e cortisolo rappresenta, pertanto, un attendibile indice dello stato di funzionalità del sistema serotoninergico cerebrale. La somministrazione di triptofano (che determina un aumento dei livelli di serotonina) in pazienti depressi provoca un aumento dei livelli plasmatici di prolattina e ormone della crescita meno marcato rispetto a quello che si osserva nei soggetti normali. Questo dato suggerisce l'esistenza di una ridotta sensibilità dei recettori serotoninergici nel sistema nervoso centrale dei soggetti depressi. Le ricerche cliniche avvalorano, pertanto, l'ipotesi che la sintomatologia depressiva possa scaturire, almeno in parte, da una ridotta funzionalità del sistema serotoninergico.

A cominciare dall'inizio degli anni settanta si è accumulata una serie di dati clinici e sperimentali che hanno messo in evidenza un ruolo del sistema dopamminergico nella patogenesi di alcune forme di depressione. Il sistema dopamminergico svolge una funzione molto importante nel controllo dei comportamenti motivati e nella modulazione degli stati affettivi. La maggior parte dei neuroni contenenti dopammina si trova nel mesencefalo e nel diencefalo. Nella *substantia nigra pars compacta* ha origine un importante gruppo di neuroni dopamminergici che innervano preva-

lentemente il corpo striato (sistema nigrostriatale). Un altro sistema ha origine nell'area ventrotegmentale e innerva alcune aree corticali (corteccia prefrontale mediale, giro cingolato, area entorinale) e varie regioni del sistema limbico (il nucleo *accumbens*, il tubercolo olfattorio, l'amigdala, la corteccia piriforme). Queste ultime due suddivisioni vengono comunemente denominate sistema dopamminergico mesocorticale e mesolimbico.

Un altro importante sistema dopamminergico è il tubero-infundibulare, che origina nel nucleo arcuato e si proietta nell'eminenza mediana e nella ghiandola ipofisaria. La dopammina si lega a cinque differenti tipi di recettori, classificati in ordine crescente da D_1 a D_5 e raggruppati in due famiglie: il gruppo dei D_1 (D_1, D_5) e il gruppo dei D_2 (D_2, D_3, D_4). I neuroni dopamminergici sono dotati di autorecettori, di tipo D_2, i quali regolano il rilascio e la sintesi di dopammina.

Si è osservato che il sistema dopamminergico mesolimbico viene attivato in concomitanza di comportamenti consumatori (attività sessuale, assunzione di cibo o di acqua) associati a una sensazione di piacere e di appagamento. Pertanto, una ridotta funzionalità di questo sistema dopamminergico attutisce o abolisce completamente la capacità di apprezzare gli eventi gratificanti e le esperienze piacevoli (anedonia). Si può, pertanto, ipotizzare che una ipofunzione del sistema dopamminergico mesolimbico possa essere alla base dell'insorgenza di alcune forme depressive, caratterizzate da un marcato rallentamento psicomotorio.

A questo proposito può essere interessante ricordare l'esperienza fatta da R. H. Belmaker e D. Wald nel 1977. Essi descrissero con queste parole le sensazioni da loro provate in seguito all'assunzione di aloperidolo, un farmaco che blocca i recettori della dopammina: «Provammo un marcato rallentamento del pensiero e dei movimenti, associato a un'intensa sensazione di irrequietezza interiore. Nessuno di noi riusciva più a lavorare, e questa condizione si protrasse per più di 36 ore. Era come se la nostra volontà fosse bloccata, ci mancava sia l'energia fisica che psichica. Non riuscivamo a leggere, a telefonare, a espletare le comuni attività casalinghe. Non ci sentivamo sonnolenti o sedati, al contrario eravamo in preda a una forte ansia...».

Il blocco dell'attività volitiva, la mancanza di energia fisica e psichica, l'incapacità di far fronte alle incombenze quotidiane, l'ansia sono sintomi caratteristici della depressione maggiore e potrebbero essere causati da un deficit funzionale del sistema dopamminergico. In effetti, alcuni autori hanno trovato una ridotta concentrazione di acido omovanillico (HVA), un metabolita della dopammina, nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi con ritardo psicomotorio. Questi dati clinici confermano, quindi, l'ipotesi che alcune forme di depressione siano provocate da una ridotta attività del sistema dopamminergico.

Sebbene la maggior parte delle ipotesi riguardanti la patogenesi della depressione si sia incentrata sui sistemi monoamminergici, sembra che altri sistemi neuronali possano essere coinvolti nel fenomeno. Per esempio, diversi autori hanno riportato l'effetto «deprimente» di sostanze che aumentano la disponibilità sinaptica di acetilcolina o di farmaci che ne stimolano i recettori (colinomimetici). La somministrazione di fisostigmina (una sostanza che inibisce la degradazione enzimatica dell'acetilcolina) o di arecolina (un colinomimetico) in un gruppo di pazienti depressi provoca un sensibile peggioramento dei sintomi. Inoltre, è stato osservato che l'assunzione di sostanze capaci di aumentare i livelli cerebrali di acetilcolina può indurre uno stato depressivo. Questa serie di dati indica che un'iperfunzione del sistema colinergico può contribuire all'instaurarsi di una condizione depressiva nell'uomo.

In alcuni gruppi di pazienti depressi è stata riscontrata una ridotta funzionalità dei neuroni contenenti GABA (acido gamma-amminobutirrico), un neurotrasmettitore molto diffuso nel sistema nervoso centrale. Il fatto che alcuni farmaci che aumentano la trasmissione GABA-ergica possiedano attività antidepressiva rafforza l'ipotesi che una ridotta disponibilità di GABA possa essere coinvolta nell'insorgenza di alcune forme di depressione.

Anche alcuni neurotrasmettitori peptidici sono stati indicati quali possibili fattori patogenetici della depressione. La maggior parte dei dati disponibili riguarda soprattutto l'ormone per la liberazione della corticotropina (CRH) e gli oppioidi. Diversi autori hanno riscontrato un aumento dei livelli di CRH nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi. L'aumentato rilascio di CRH potrebbe essere una delle principali cause dell'elevata concentrazione plasmatica di cortisolo che si osserva in molti pazienti depressi.

Il ruolo svolto dai peptidi oppioidi nella patogenesi della depressione risulta ancora poco chiaro, in quanto i dati riportati nella letteratura scientifica sono discordanti. Alcuni autori hanno infatti trovato un aumento dei livelli di beta-endorfina nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi, mentre altri non hanno osservato alcuna differenza fra soggetti normali e depressi.

Pur non essendo ancora del tutto chiaro il ruolo svolto dai diversi sistemi neurotrasmettitoriali nell'insorgenza della depressione, molti autori hanno dimostrato che i farmaci capaci di aumentare la disponibilità sinaptica di monoammine sono efficaci antidepressivi. Le basi della moderna farmacoterapia della depressione furono poste all'inizio degli anni cinquanta, quando si scoprì che l'iproniazide, un farmaco antitubercolare, provocava un marcato aumento del tono dell'umore. L'effetto euforizzante dell'iproniazide era dovuto alla sua capacità di aumentare i livelli intraneuronali di monoammine attraverso l'inibizione delle monoammino-ossidasi (MAO), l'enzima deputato alla loro degradazione metabolica. Sulla base di questi dati, fu realizzato uno studio clinico che dimostrò l'efficacia antidepressiva dell'iproniazide.

Successivamente sono stati sintetizzati altri inibitori delle MAO quali pargilina, nialamide, fenelzina, tranilcipromina, clorgilina, meclobemide. Tutti questi farmaci esplicano un effetto antidepressivo aumentando la trasmissione monoamminergica. Attualmente gli inibitori delle MAO sono usati soprattutto nella terapia di forme depressive particolarmente gravi o che non rispondono al trattamento con altri tipi di farmaci. L'impiego clinico degli inibitori delle MAO è, purtroppo, limitato dalla possibile incidenza di crisi ipertensive che si verificano in concomitanza dell'assunzione di particolari alimenti (formaggio, vino rosso eccetera).

L'uso degli inibitori delle MAO fu soppiantato dall'introduzione in terapia degli antidepressivi triciclici, di cui l'imiprammina rappresenta il prototipo. Nel 1958, Roland Kuhn riportò i risultati di uno studio clinico condotto su più di 700 pazienti in cui si dimostrava chiaramente l'efficacia antidepressiva dell'imiprammina. In seguito a questa importante scoperta furono introdotti in terapia diversi antidepressivi triciclici quali desiprammina, amitriptilina, nortriptilina, clorimiprammina, protriptilina, dossepina e altri.

Questa famiglia di farmaci agisce bloccando la ricaptazione della noradrenalina e/o della serotonina. In particolare, i composti triciclici con un gruppo amminico secondario (desiprammina, nortriptilina) sono più potenti nei confronti della noradrenalina, mentre i loro analoghi con un gruppo amminico terziario (imiprammina, amitriptilina, clorimiprammina) bloccano preferenzialmente la ricaptazione di serotonina. Bisogna considerare comunque che i composti amminici terziari vengono trasformati, *in vivo*, nei corrispondenti composti amminici secondari. Per esempio, l'amitriptilina, che inibisce debolmente la ricaptazione di noradrenalina, si trasforma in un metabolita N-demetilato, la nortriptilina, che è molto più efficace. Un fenomeno analogo si verifica per l'imiprammina, che blocca la ricaptazione della serotonina, mentre il suo metabolita, la desiprammina, è un potente inibitore della ricaptazione di noradrenalina, ma è praticamente inattivo sulla serotoni-

na. Risulta perciò difficile discriminare il contributo relativo dei sistemi noradrenergico e serotoninergico nell'azione antidepressiva di questo gruppo di farmaci.

Esiste, comunque, una caratteristica che accomuna l'azione degli antidepressivi triciclici: essi esplicano il loro effetto clinico soltanto dopo una somministrazione ripetuta della durata di almeno due o tre settimane. Pertanto, l'aumento dei livelli sinaptici di noradrenalina e/o serotonina prodotto da una singola somministrazione di farmaci triciclici non è sufficiente a determinare l'effetto antidepressivo, che si verifica soltanto in seguito a trattamento cronico.

L'effetto terapeutico degli antidepressivi triciclici non è dunque dovuto, come si pensava, alla loro capacità di restaurare un normale livello di attività dei sistemi monoamminergici, ma va probabilmente ascritto alla loro capacità di indurre una serie di meccanismi adattativi dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali, che si verificano in seguito al trattamento ripetuto. Per esempio, si è osservato che il trattamento cronico con diversi antidepressivi triciclici provoca una desensibilizzazione del recettore della noradrenalina accoppiato con l'adenilciclasi e una riduzione del numero dei recettori β-adrenergici in varie aree cerebrali. Questo fenomeno si verifica anche in seguito a trattamento cronico con inibitori delle MAO e con farmaci quali la mianserina, l'iprindolo e il trazodone, antidepressivi che non appartengono alla classe dei triciclici e che agiscono con un meccanismo differente dal blocco della ricaptazione delle monoammine.

Tutti gli esperimenti che hanno messo in evidenza la ridotta risposta dei recettori β-adrenergici in seguito a trattamento con diversi tipi di antidepressivi sono stati condotti, per ovvie ragioni, su animali da laboratorio. È pertanto difficile poter stabilire quale possa essere la rilevanza di questo effetto biochimico ai fini della terapia antidepressiva nell'uomo. Alcuni autori hanno suggerito che la ridotta sensibilità dei recettori β-adrenergici indotta dagli antidepressivi nell'uomo provochi una maggiore resistenza agli eventi stressanti, attenuando la risposta del sistema noradrenergico e producendo, in ultima analisi, una maggiore adattabilità comportamentale in risposta agli stimoli ambientali.

Oltre alle suddette modificazioni dei recettori β-adrenergici, il trattamento cronico con antidepressivi induce modificazioni funzionali sia del sistema serotoninergico che di quello dopamminergico. È stato infatti dimostrato che il trattamento ripetuto con inibitori delle MAO, antidepressivi triciclici, mianserina e iprindolo provoca una riduzione del numero dei recettori serotoninergici di tipo 5-HT_{2A}. Purtroppo, non è stato possibile stabilire se questa ipofunzione dei recettori 5-HT_{2A} sia rilevante ai fini degli effetti terapeutici degli antidepressivi nell'uomo.

Sembra invece essere più chiaro il ruolo svolto dal sistema dopamminergico, soprattutto di quello mesolimbico, negli effetti a lungo termine degli antidepressivi. Si è visto che il trattamento ripetuto con vari tipi di farmaci antidepressivi induce un aumento della funzionalità del sistema dopamminergico mesolimbico. I primi dati sperimentali, risalenti agli inizi degli anni ottanta, hanno dimostrato che il trattamento cronico con antidepressivi provocava un marcato aumento della risposta comportamentale all'anfetamina e all'apomorfina, due farmaci che stimolano il sistema dopamminergico. Questo effetto è stato ascritto a una ridotta sensibilità dei recettori dopamminergici presinaptici che normalmente controllano il rilascio di dopammina, e a un'aumentata risposta dei recettori dopamminergici postsinaptici. La combinazione di questi due meccanismi sarebbe alla base dell'aumento della trasmissione dopamminergica che si verifica in seguito a trattamento cronico con antidepressivi.

L'ipotesi di un coinvolgimento selettivo del sistema dopamminergico mesolimbico è stata confermata da una serie di studi condotti presso il Laboratorio di neurofarmacologia dell'Istituto Mario Negri di Milano, diretto da Rosario Samanin. Questo gruppo ha dimostrato che l'effetto comportamentale prodotto nell'animale da laboratorio da un trattamento ripetuto con vari farmaci antidepressivi è bloccato da antagonisti dei recettori dopamminergici iniettati direttamente nel nucleo *accumbens*, un'area cerebrale che fa parte del sistema mesolimbico. Poiché lo stesso effetto non si verifica quando gli antagonisti dopamminergici sono iniettati nel corpo striato, se ne deduce che la somministrazione cronica di antidepressivi può indurre un aumento selettivo della trasmissione dopamminergica mesolimbica.

Questi dati rivestono un particolare interesse in quanto l'effetto dei farmaci è stato saggiato utilizzando un modello comportamentale animale che risulta altamente predittivo di attività antidepressiva nell'uomo. Tenendo conto dell'importante ruolo svolto dal sistema dopamminergico mesolimbico nel controllo del tono dell'umore, diventa plausibile l'ipotesi che un potenziamento dell'attività di questo sistema possa rappresentare una sorta di «via finale comune» attraverso cui diverse classi di antidepressivi esplicano i loro effetti terapeutici.

Restano ancora da chiarire i processi che consentono ai farmaci, il cui meccanismo d'azione comporta prevalentemente l'aumento dei livelli sinaptici di serotonina e/o noradrenalina, di facilitare l'attività del sistema dopamminergico mesolimbico.

Recentemente è stata introdotta in terapia una serie di composti, con struttura chimica diversa dagli antidepressivi triciclici, che hanno la caratteristica di bloccare selettivamente la ricaptazione della serotonina (SSRI). Fluossetina, fluvossammina, sertralina, parossetina e citalopram appartengono a questa nuova classe di farmaci che è dotata di un'attività antidepressiva paragonabile a quella dei composti triciclici, pur provocando un minor numero di effetti collaterali.

Analogamente agli altri antidepressivi di cui si è già discusso, questi farmaci esplicano il loro effetto clinico soltanto dopo trattamento cronico della durata di due-tre settimane. Poiché è sufficiente una singola somministrazione di questi farmaci per bloccare la ricaptazione della serotonina, se ne deduce che l'aumento dei livelli sinaptici di serotonina non è un meccanismo sufficiente a spiegare il loro effetto terapeutico nella depressione. Evidentemente il trattamento ripetuto innesca meccanismi adattativi di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali che determinano l'effetto antidepressivo. Si è osservato, per esempio, che la somministrazione cronica di SSRI provoca una riduzione della sensibilità dei recettori presinaptici presenti sia sui corpi cellulari che sui terminali dei neuroni serotoninergici inducendo, pertanto, un aumentato rilascio di serotonina. Il potenziamento della trasmissione serotoninergica indotto dal trattamento ripetuto con questi farmaci sarebbe responsabile, in ultima istanza, del loro effetto antidepressivo.

Dati clinici ottenuti dal gruppo di ricerca diretto da Francesc Artigas dell'Università di Barcellona hanno confermato questa ipotesi. Questo gruppo ha, infatti, dimostrato che la somministrazione di pindololo, un farmaco capace di bloccare gli autorecettori serotoninergici di tipo 5-HT_{1A}, è in grado di aumentare l'efficacia antidepressiva della parossetina e della fluvossammina e di ridurre il periodo di latenza necessario per ottenere un effetto clinico significativo. Queste osservazioni cliniche sono in accordo con i dati ottenuti nell'animale da laboratorio, i quali dimostrano che il pretrattamento con bloccanti dei recettori 5-HT_{1A} determina un notevole potenziamento del rilascio di serotonina indotto dalla somministrazione acuta di SSRI. Un analogo effetto di potenziamento del rilascio di serotonina si ottiene in seguito a trattamento cronico con questo gruppo di farmaci. Il blocco farmacologico dei recettori 5-HT_{1A} rappresenta, pertanto, una promettente strategia terapeutica che potrà permettere di ridurre il periodo di latenza dell'effetto clinico degli antidepressivi.

Recentemente dati ottenuti presso l'Istituto Mario Negri Sud hanno permesso di avanzare un'ipotesi alternativa circa i meccanismi neurobiologici responsabili del ritardato effetto clinico dei farmaci che bloccano la ricaptazione della serotonina. Il gruppo di ricercatori dell'Unità di neurofisiologia diretto da uno degli autori (Ennio Esposito) ha osservato che la somministrazione acuta di fluossetina, fluvossammina, parossetina, sertralina e citalopram è in grado di ridurre l'attività spontanea dei neuroni dopamminergici dell'area ventrotegmentale. L'effetto di questi farmaci è dovuto alla loro capacità di aumentare i livelli sinaptici di serotonina la quale, a sua volta, esplica un effetto inibitorio sull'attività dei neuroni dopamminergici. Tale effetto scompare però dopo trattamento cronico con questi stessi farmaci, il che fa pensare che si instauri uno stato di tolleranza farmacologica.

Questo dato indica che la somministrazione ripetuta di farmaci che aumentano i livelli sinaptici di serotonina innesca meccanismi adattativi dei recettori serotoninergici che ne riducono la sensibilità. L'osservazione che l'attività spontanea dei neuroni dopamminergici dell'area ventrotegmentale ritorna verso i livelli normali dopo trattamento cronico con SSRI potrebbe aiutare a capire quali meccanismi siano alla base del periodo di latenza dell'effetto antidepressivo di questi farmaci.

Come già accennato, il sistema dopamminergico mesolimbico, che origina dall'area ventrotegmentale, svolge un ruolo molto importante nel mediare l'azione antidepressiva di diversi farmaci. Il fatto che la somministrazione acuta di SSRI ne inibisca l'attività potrebbe avere un effetto controproducente ai fini dell'azione antidepressiva. È interessante notare, a questo proposito, che la sintomatologia depressiva viene solitamente aggravata durante i primi giorni di somministrazione di questa classe di farmaci. Secondo il nostro modello interpretativo, l'effetto antidepressivo degli SSRI emerge gradualmente, via via che si instaura uno stato di iposensibilizzazione dei recettori serotoninergici e l'attività dei neuroni dopamminergici mesolimbici ritorna verso i suoi livelli normali. Pertanto il differente effetto della somministrazione acuta e cronica degli SSRI sull'attività dei neuroni dopamminergici dell'area ventrotegmentale potrebbe essere alla base del periodo di latenza della loro azione antidepressiva.

In conclusione, esistono numerose evidenze che la depressione maggiore possa essere causata da un'alterata funzionalità dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali e, in particolare, dei sistemi monoamminergici. Esistono, tuttavia, ancora molti punti oscuri a causa della difficoltà di misurare direttamente le alterazioni della trasmissione monoamminergica cerebrale nei pazienti depressi. Le ipotesi che attribuiscono la patofisiologia dei disturbi affettivi a una disfunzione dei sistemi monoamminergici cerebrali si basano pertanto sulla capacità dei farmaci che alterano la trasmissione monoamminergica di modificare la sintomatologia depressiva. Sebbene i meccanismi su cui agiscono i farmaci antidepressivi non siano necessariamente gli stessi che sono malfunzionanti nel cervello dei pazienti depressi, è molto probabile che il loro studio sia utile per una maggiore comprensione delle cause della depressione.

ENNIO ESPOSITO è responsabile dell'Unità di neurofisiologia del Consorzio Mario Negri Sud. Ha svolto lavoro di ricerca presso l'Istituto Mario Negri di Milano e il Dipartimento di farmacologia e psichiatria della Yale University.

PASQUALE LIGUORI è laureato in farmacia e ha svolto ricerche nel campo della neurochimica del sistema nervoso centrale. Si occupa di divulgazione biomedica al Centro per la comunicazione scientifica del Consorzio Mario Negri Sud.

Gli autori desiderano dedicare l'articolo allo scomparso collega e amico Luigi Lo Monaco.

HENINGER G. R. e CHARNEY D. S., *Mechanisms of Action of Antidepressant Treatments: Implications for the Etiology and Treatment of Depressive Disorders* in *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, a cura di H. Y. Meltzer, pp. 535-544, Raven Press, 1987.

GARATTINI S. e SAMANIN R., *Biochemical Hypotheses on Antidepressant Drugs: A Guide for Clinicians or a Toy for Pharmacologists?* in «Psychological Medicine», 18, pp. 287-304, 1988.

KILTS C. D., *Recent Pharmacologic Advances in Antidepressant Therapy* in «The American Journal of Medicine», 97 (suppl. 6A), pp. 3S-12S, 1994.

ARTIGAS F., PEREZ V. e ALVAREZ E., *Pindolol Induces a Rapid Improvement of Depressed Patients Treated with Serotonin Reuptake Inhibitors* in «Archives of General Psychiatry», pp. 248-251, 1994.

PRISCO S. ed ESPOSITO E., *Differential Effects of Acute and Chronic Fluoxetine Administration on the Spontaneous Activity of Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area* in «British Journal of Pharmacology», pp. 1923-1931, 1995.

Grandi terremoti minacciano la West Coast

Il rischio di un sisma di straordinaria intensità nella zona costiera compresa fra la California settentrionale e la British Columbia è molto meno remoto di quanto non si ritenesse finora

di Roy D. Hyndman

Poche persone mettono in dubbio la possibilità che un terremoto devastante colpisca ancora una volta Los Angeles o San Francisco. Anche lo Stato dell'Alaska ha sofferto di intensi movimenti tellurici tra i quali, nel 1964, uno dei terremoti più potenti mai registrati. Fino a tempi recenti, tuttavia, molti credevano che il territorio compreso fra la parte più settentrionale della California settentrionale e la British Columbia (un'area denominata talvolta Cascadia) fosse un posto sicuro in cui vivere. I sismologi avevano accertato che Vancouver e Seattle non si potevano propriamente considerare al riparo (terremoti ragguardevoli avevano colpito la regione nel 1946, nel 1949 e nel 1965), tuttavia nessun evento veramente disastroso aveva mai danneggiato quelle città.

Le prospettive però sono mutate radicalmente. Dieci anni fa Thomas H. Heaton dello US Geological Survey e Garry C. Rogers del Geological Survey of Canada lanciarono un allarme: non era affatto da escludere che grandi terremoti potessero colpire questo apparentemente tranquillo tratto di costa. Inizialmente molti scienziati misero in dubbio la serietà della minaccia, ma la maggior parte degli scettici si è ora resa conto che terremoti di questo genere sono accaduti nel passato e ancora potranno accadere in futuro. Come mai le previsioni sono mutate così rapidamente?

Per comprendere questo cambiamento, occorre sapere in che modo i sismologi valutano come e quando debbano accadere terremoti intensi ma infrequenti. Per la maggior parte delle zone di faglia attiva, la frequenza di accadimento degli eventi sismici è inversamente proporzionale alle loro dimensioni in modo sistematico, come è stato dimostrato negli anni trenta da Beno Gutenberg e Charles F. Richter.

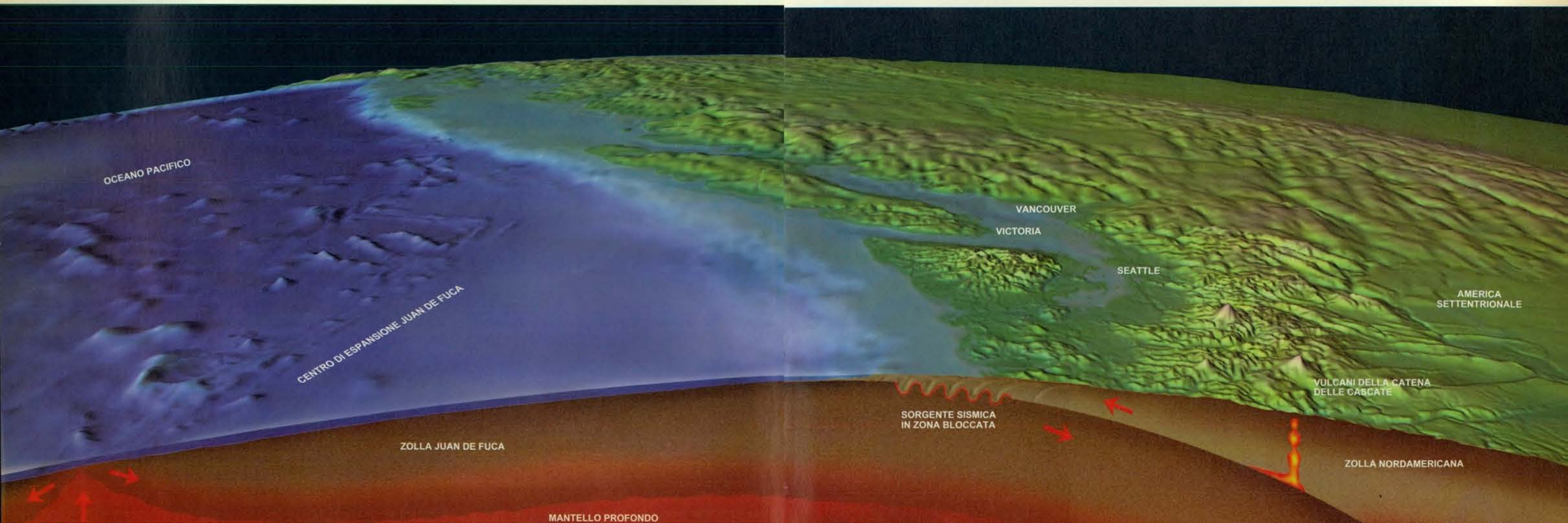
Usando la relazione di Gutenberg-Richter, i sismologi possono determinare quanto spesso un dato luogo possa essere colpito da grandi terremoti, anche qualora non ne sia mai stato registrato uno; ciò permette di regolarsi di conseguenza nella progettazione di edifici, dighe o altre strutture.

In alcune aree però questa strategia fallisce. Terremoti di grande entità possono verificarsi anche in assenza di piccoli eventi sismici, e ciò pone i sismologi di fronte a un pressante quesito: come si può ragionevolmente definire il rischio di grandi terremoti? Una simile difficoltà interessa la Cascadia, dove una delle zolle tettoniche che costituiscono la litosfera oceanica del Pacifico va in subduzione sotto la costa del Nord America. Sebbene l'attività sismica regionale possa essere abbastanza intensa in alcune aree dell'entroterra, non sono stati riscontrati terremoti di qualsivoglia entità laddove è apparentemente concentrata la maggior parte del movimento, cioè sulla faglia di scorrimento principale che separa la zolla Juan de Fuca dal continente nordamericano.

In prospettiva globale, l'assenza di tali terremoti da scorrimento è sorprendente. La maggior parte delle zone di subduzione ha prima o poi sperimentato grandi eventi di scorrimento (definiti come quelli che hanno una magnitudo Richter superiore a 8). Questi terremoti sono specialmente concentrati attorno al margine dell'Oceano Pacifico, in una vasta banda denominata «anello di fuoco», nome suggerito dalla linea di vulcani attivi che si formano dove la crosta oceanica si inabissa nel mantello.

Vi sono molteplici possibili spiegazioni per l'assenza di grandi terremoti di subduzione. Per quanto la Cascadia presenti molte delle caratteristiche di una zona di subduzione, la zolla Juan de Fuca potrebbe avere arrestato il suo movimento verso il Nord America in tempi geologicamente recenti. Venti anni fa, quando i geologi iniziarono a dibattere questo problema, il mio collega presso il Pacific Geoscience Center Robin P. Riddihough e io scrivem-

La zolla tettonica che si origina in corrispondenza del centro di espansione Juan de Fuca si sposta lateralmente (*come indicato dalle frecce*) prima di immergersi al di sotto della costa occidentale del Nord America. Parte della faglia che separa le due zolle rimane bloccata, facendo sì che la zona di continente in prossimità della costa si pieghi elasticamente via via che la tensione si accumula. Quando la faglia finalmente libera questa energia immagazzinata, può verificarsi un grande terremoto.

Composizione digitale di William Haxby e Laurie Grace

UPI/Bettmann

UPI/Bettmann Newsphotos

Third Eye Photo Alaska Stock

L'Alaska fu devastata il venerdì santo del 1964 da un gigantesco terremoto di scorrimento. La città di Anchorage (*in alto a destra*) fu danneggiata dal movimento del suolo, mentre i siti costieri attorno a Seward (*qui sopra*) vennero inondati da acqua e fango. La costa meridionale dell'Alaska mostra tuttora gli effetti del terremoto nei molti alberi morti per effetto della subsidenza del suolo, la quale consentì all'acqua salata di raggiungere le loro radici.

mo un articolo nel quale ipotizzavamo che la convergenza e il sottoscorrimento siano in effetti ancora in corso. Il lavoro di molti studiosi ha da allora confermato che la zolla Juan de Fuca non ha avuto un arresto improvviso. Indizi persuasivi di un proseguimento del moto vengono dallo studio di sedimenti che giacciono sott'acqua alla base della scarpata continentale. Questi fanghi e sabbie si sono depositati nelle profondità marine come strati piani, ma perfino gli stati più recenti sono oggi notevolmente piegati. Il continente nordamericano, agendo come la gigantesca benna di un bulldozer, li ha raschiati via dalla crosta oceanica, spiegazzandoli e lasciandoli a mo' di prova del fatto che la subduzione sta continuando.

La prova probabilmente più drammatica della subduzione in corso è stata data nel 1980 dall'eruzione vulcanica del Mount St. Helens, nella parte sudoccidentale dello Stato di Washington. Gli scienziati riconoscono da molti anni che vulcani di questo tipo sono una conseguenza della subduzione. Alcuni geologi avevano ritenuto che i vulcani della Catena delle Cascate fossero quiescenti, ma questo cataclisma ha lasciato pochi dubbi sul fatto che la costa della Cascadia sia una parte attiva dell'anello di fuoco.

Per conciliare la convergenza delle zolle con l'assenza di eventi di scorrimento, alcuni scienziati hanno supposto che la spinta verso il basso al di sotto della linea di costa comporti uno scivolamento dolce e uniforme, e non il comportamento irregolare che genera i terremoti. La spiegazione alternativa è che la faglia tra le due zolle sia veramente bloccata (essendo l'attrito sufficiente a mantenere le due zolle strettamente unite), in modo che non vi sia movimento sufficiente per generare anche piccoli terremoti. Se una faglia scivola liberamente, la possibilità di grandi terremoti di scorrimento si riduce ma se, invece, è bloccata, la convergenza fra le zolle può essere risolta dal silente e micidiale accumulo di tensione nelle rocce intorno alla faglia, foriero di un terremoto di notevole entità.

La mancanza di terremoti rilevanti nella documentazione storica potrebbe a prima vista sembrare una conferma dell'idea che la faglia stia scivolando dolcemente. Una simile interpretazione però trascura la brevità della documentazione storica riguardante questo tratto di costa. Solo poco più di 200 anni fa Juan Perez e James Cook visitarono per la prima volta la regione. L'esiguità delle testimonianze scritte contrasta nettamente con l'abbondanza dei documenti giapponesi che descrivono molti grandi terremoti di subduzione e le onde di marea, o tsunami, da essi prodotte. Questo dettagliato *corpus* storico si estende a ritroso nel tempo fino al VII secolo.

Per risalire ai tempi in cui gli europei non erano ancora approdati in queste terre, gli studiosi hanno cercato tracce di terremoti passati nella documentazione geologica. Qualche indizio è stato trovato in insenature riparate, dove si formano paludi salate tra l'alta e la bassa marea. Brian F. Atwater dello US Geological Survey è stato il primo a dimostrare che strati distinti sotto le paludi attuali (spaziati in profondità di circa un metro) contengono torba composta dai resti di vegetazione identica alla flora che oggi vive nella zona intertidale. Egli ne ha dedotto che ogni deposito di torba rappresenti un'antica palude che fu sepolta quando il suolo si abbassò all'improvviso per il rilascio di tensione conseguente a un grande terremoto.

Ciò che rende la sua interpretazione ancora più convincente è che molti degli strati di torba sepolti sono ricoperti da sabbia, che dovette essere riversata su di essi da imponenti tsunami abbattutisi sulla costa in subsidenza. I modelli teorici, come pure gli effetti geologici di cui è rimasta traccia sulla linea di costa, indicano che queste onde dovevano raggiungere l'altezza di una decina di metri quando arrivavano alla costa aperta, e molto di più in certe insenature.

Terminata la furia degli tsunami, il fango riempiva lentamente l'area andata in subsidenza, e la vegetazione di palude tornava a prosperare. Pertanto le sequenze ripetute di torba, sabbia e fango dimostrano chiaramente che grandi terremoti colpirono questa regione nel passato. Ma a quanto tempo fa risalgono questi eventi? Le età degli strati di torba sono difficili da determinare con precisione, ma si sono trovati abeti divelti dalla violenza delle ondate. Esaminando gli anelli annuali di crescita e misurando il radiocarbonio in questi alberi, si è potuto stimare che essi morirono in occasione dell'ultimo grande terremoto, che colpì l'area circa 300 anni fa. In precedenza, eventi di simile portata si erano verificati a intervalli regolari di circa 500 anni.

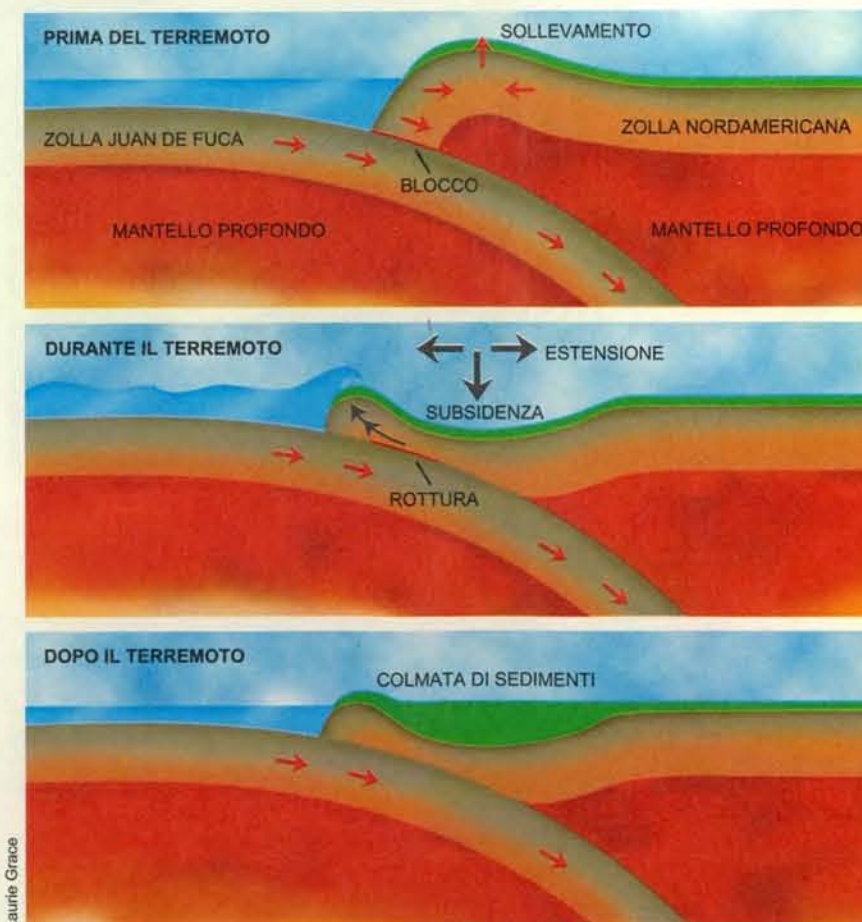
Questa conclusione è avvalorata anche dalla presenza di insoliti depositi rinvenuti al largo sul fondo oceanico. Ricercatori dell'Università dell'Oregon hanno campionato sedimenti di fondo con lunghi tubi carotatori e hanno trovato fanghi a grana fine alternati con strati più sabbiosi. Il fango è tipico di mare profondo; esso si accumula per la lenta e continua pioggia di sedimenti dalle acque sovrastanti. I sedimenti sabbiosi invece costituiscono una stranezza a questa distanza dalla costa. John Adams del Geological Survey of Canada ha proposto una spiegazione: terremoti di grande energia potrebbero avere innescato enormi smottamenti sottomarini in grado di trasportare sedimenti costieri lungo la scarpata continentale fino al fondo abissale dell'oceano.

È arduo ricavare una datazione precisa di questi eventi a partire dai sedimenti, ma un particolare deposito ritrovato in prossimità della base di alcune carote fornisce un indizio importante. Questo strato contiene cenere vulcanica emessa durante l'eruzione del Mount Mazama nell'Oregon (oggi noto come Crater Lake). Quella gigantesca esplosione, simile alla recente eruzione del Mount St. Helens, avvenne circa 7700 anni fa. Assumendo che la deposizione di fango sul fondo marino sia stata costante, la cronologia di questi terremoti coincide con quella relativa ai depositi costieri di torba. L'evento più recente accadde circa 300 anni fa e i 12 precedenti franamenti sottomarini sono separati da periodi di tempo che vanno da 300 a 900 anni.

Un'ingegnosa strategia può servire a datare il terremoto più recente con una precisione ancora maggiore. Gli tsunami generati dai terremoti della Cascadia con magnitudo prossima a 9 dovrebbero essere abbastanza intensi da fare risentire i propri effetti fino in Giappone. Riconoscendo questo fatto, Kenji Satake e colleghi del Servizio geologico giapponese ritengono di averne trovato la documentazione scritta: uno tsunami dell'altezza di due metri spazzò infatti la costa dell'isola di Honshu quasi 300 anni fa. Apportando la debita correzione per il tempo impiegato dall'onda per attraversare l'Oceano Pacifico, Satake ha determinato che il terremoto si verificò lungo la costa nordamericana il 26 gennaio 1700 alle 9 circa della sera.

È notevole che questo lavoro da detective sia in accordo con i riferimenti a un disastro mantenuti nella tradizione orale degli abitanti autoctoni della British Columbia. Il mio collega Rogers ha trovato quella che potrebbe essere una descrizione di questo evento negli archivi provinciali di Victoria. La tradizione indigena afferma che un terremoto colpì Pachena Bay, sulla costa occidentale della Vancouver Island, in una notte di inverno; al mattino il villaggio che si trovava in fondo alla baia non esisteva più. Gary A. Carver della Humboldt State University ha scoperto un resoconto simile nella tradizione non scritta della California settentrionale. Pertanto i racconti degli indigeni, i resoconti scritti giapponesi e i depositi sedimentari sembrano convergere su una conclusione inevitabile: grandi terremoti devono avere effettivamente colpito la costa della Cascadia.

Come tutti i terremoti, i grandi eventi che si verificano nella zone di subduzione si rivelano complessi quando sono considerati nel dettaglio. Il processo di base, comunque, segue la semplice teoria del «rimbalzo elastico» sviluppata per la prima volta a riguardo della celebre faglia di San Andreas in California. Secondo questo modello, il movimento convergente tra due zolle comprime e piega la crosta via via che la tensione si accumula. A dispetto della concezione comune di una crosta formata di roccia rigida e solida, questa compressione è quasi elastica. Se non viene compressa eccessivamente,

Laurie Grace

Flettendosi come un righello appoggiato sul bordo di un tavolo, la zolla nordamericana forma un inarcamento via via che il suo margine occidentale viene spinto verso il basso dal lembo di zolla oceanica (*in alto*). Quando un terremoto scarica la tensione accumulata, l'inarcamento collassa (*al centro*), facendo sì che gran parte della regione costiera vada in subsidenza e venga colmata di sedimenti (*in basso*).

I precedenti storici

Il popolo Yurok, che occupava la costa della Cascadia, personificava nella propria tradizione orale fenomeni naturali come il terremoto e il tuono. Questo brano tratto da un'intervista riportata da Alfred L. Kroeber in *Yurok Myths* descrive quelli che probabilmente furono terremoti piuttosto recenti:

E da là [Terremoto e Tuono] andarono a sud... Andarono prima a sud e fecero sprofondare la terra... ogni poco vi era un terremoto, poi un altro terremoto, poi un altro ancora... E quindi le acque occupavano quei luoghi [depressi]... «Così gli esseri umani potranno prosperare - disse Terremoto - poiché essi non avrebbero sussistenza se non ci fosse un luogo dove le creature [del mare] possono vivere. E qui essi potranno ottenere ciò di cui hanno bisogno per sussistere, quando questa prateria sarà divenuta acqua, questo luogo che era prateria: qui ci sarà l'oceano.» ... «Sì, questo è vero. Questo è vero. Questo è il modo in cui essi potranno sussistere - disse Tuono. - Ora andiamo a nord.» Allora essi andarono a nord insieme e fecero la stessa cosa: essi fecero sprofondare la terra. La terra si scuoteva, e si scuoteva, e si scuoteva ancora. E le acque si riversavano in quei luoghi.

Edward Sheriff Curtis, per gentile concessione dell'American Museum of Natural History

I Nootka di Vancouver Island, come altre tribù native della regione, erano soggetti a disastrosi tsunami.

Hokusai/Bettmann Archive

Gli tsunami generati da grandi terremoti sulla costa occidentale del Nord America sarebbero abbastanza imponenti da attraversare il Pacifico fino al Giappone. L'onda che spazzò le coste di Honshu nel gennaio 1700 aveva forse questa remota origine.

Roy D. Hyndman

La torba sepolta (*strato scuro, a destra*) al di sotto delle paludi costiere attuali testimonia di passati terremoti. Depositi di questo tipo si formavano quando la superficie del suolo subiva un'improvvisa subsidenza e gli tsunami si riversavano nella zona ribassata coprendo di sedimenti sabbiosi la vegetazione intertidale. Il fango poi finiva di colmare la depressione, prima che le piante ricominciassero a stabilirsi sulla nuova superficie. Tutta una serie di strati di torba giace più in profondità.

la crosta reagisce come un gigantesco pezzo di gomma. Alla fine, comunque, le forze tettoniche si fanno così imponenti da superare l'attrito che tende a bloccare la faglia. La superficie scorre improvvisamente, e l'energia elastica che si era accumulata nel corso di molti anni si irradia verso l'esterno sotto forma di onde sismiche che scuotono la superficie terrestre. La faglia quindi si blocca nuovamente, facendo ricominciare il ciclo di accumulo e rilascio di tensione tettonica.

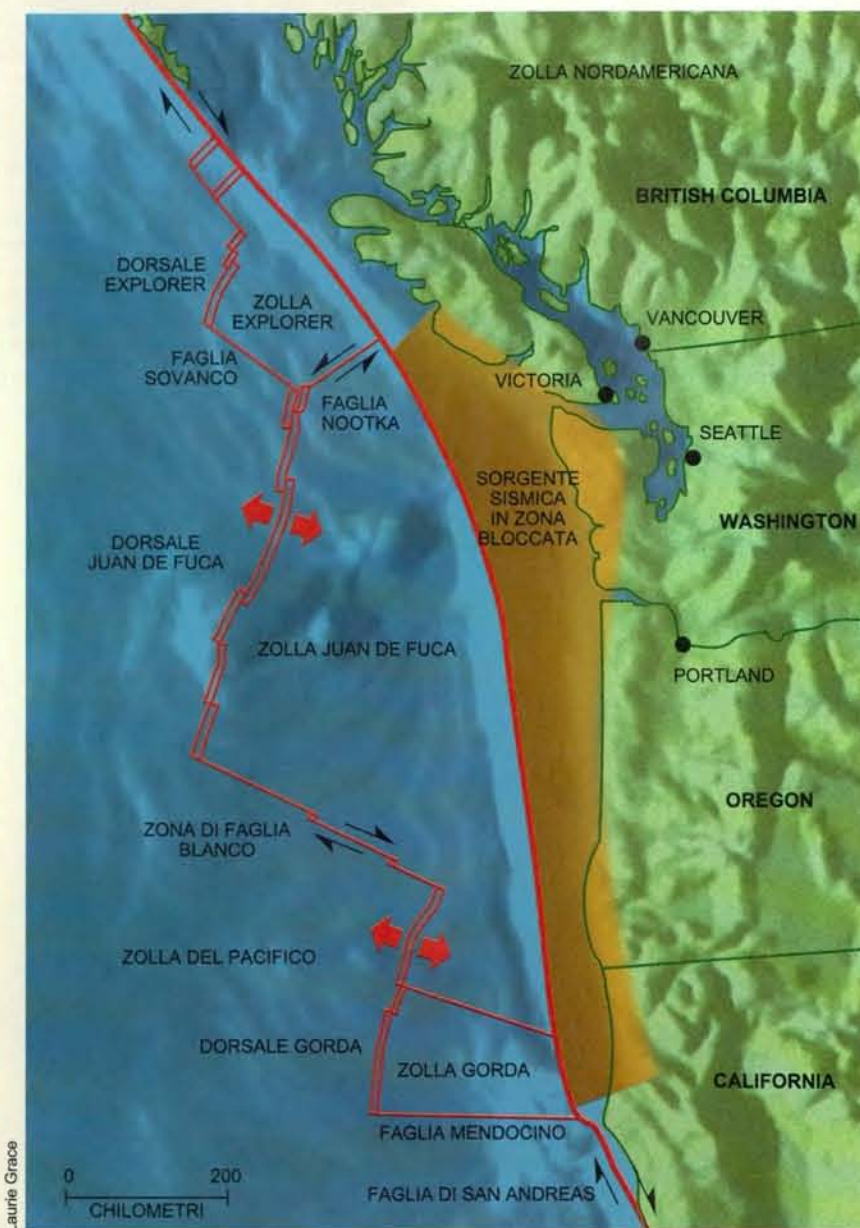
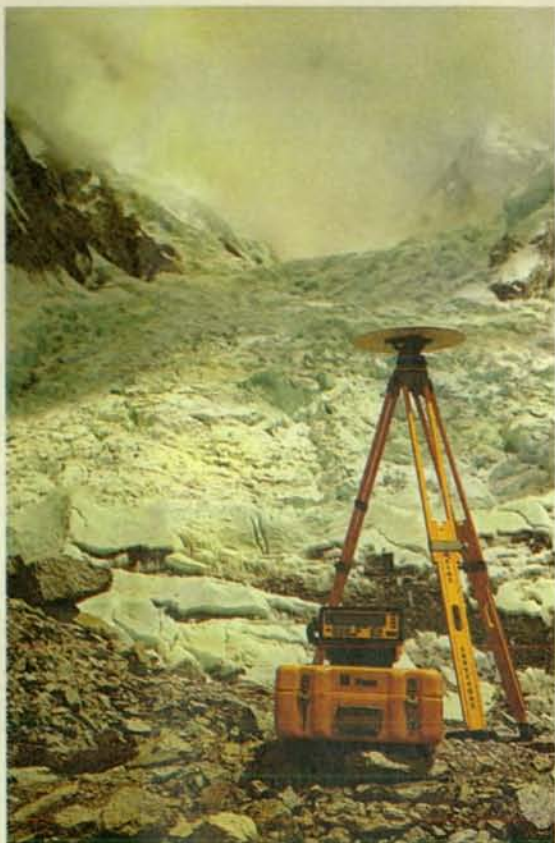
Lungo la zona di subduzione della Cascadia, la zolla oceanica Juan de Fuca avanza sotto la zolla nordamericana di circa 40 millimetri all'anno. Questo spostamento può sembrare lento, ma rappresenta un accorciamento crostale notevole, di circa 20 metri, nell'intervallo tipico di 500 anni che separa due grandi eventi sismici. Questo movimento viene assorbito da un accorciamento elastico distribuito su una fascia ampia diverse centinaia di chilometri. Ma le sollecitazioni tettoniche non causano solo una contrazione orizzontale: il suolo si muove anche verticalmente. Via via che la zolla oceanica si immerge al di sotto della costa, trascina con sé verso il basso la parte di continente affacciata sul mare e fa sì che parti più interne della zolla nordamericana si inarchino verso l'alto; questo processo è simile al piegamento di un righello flessibile posato sul bordo di un tavolo: abbassandone l'estremità esterna e tenendo fissa quella interna, la parte a contatto del tavolo si solleva formando un arco. Quando un grande terremoto rompe la faglia bloccata, la parte a mare del continente ritorna indietro di scatto e l'inarcamento collassa. Il brusco ritorno verso l'alto della piattaforma continentale esterna genera tsunami, mentre il collasso improvviso dell'inarcamento centrato in prossimità della costa causa lo sprofondamento che conduce al seppellimento delle paludi salate intertidali.

La posizione della zona bloccata si rivela particolarmente importante, dato che questa superficie diventa la fonte di energia sismica quando la faglia finisce per dar luogo a un terremoto. Il limite interno della zona che fa da sorgente sismica determina fino a che punto il terremoto si ripercuoterà sui maggiori centri abitati; dal limite esterno, quello a mare, dipende dove si svilupperanno gli tsunami. L'ampiezza totale della zona sorgente influenza il rischio sismico, in quanto determina la dimensione massima del terremoto.

Si può valutare l'estensione della zona bloccata dalla natura della deformazione crostale. Se la zona bloccata è stretta, e si estende solo per un breve tratto lungo la faglia inclinata, la regione di piegamento elastico sarà pure alquanto ristretta. Viceversa, se la zona bloccata ha una larghezza apprezzabile, la deformazione si estenderà notevolmente verso l'entroterra. Il rilevamento di campagna può pertanto aiutare a elaborare una mappa del rischio sismico. Le velocità di deformazione sono solo di pochi millimetri all'anno, ma le moderne tecniche di rilevamento permettono di risolverle, purché le misurazioni vengano effettuate con cura estrema.

Molti differenti tipi di osservazioni ripetuti nel tempo consentono di definire in che modo il margine cascadiano si stia deformando. I geofisici sono in grado di seguire nel tempo l'accorciamento orizzontale della regione misurando, per esempio, per mezzo di strumenti laser, la distanza fra capisaldi di rilevamento posti sulla vetta di montagne. Queste operazioni richiedono una buona dose di impegno e giornate limpide (non comuni nelle piovose montagne della West Coast). Usando questa tecnica, James C. Savage e colleghi dello US Geological Survey hanno riferito per la prima volta nel 1981 che la crosta in prossimità di Seattle stava subendo un accorciamento in direzione perpendicolare alla costa. Essi hanno concluso che l'accumulo progressivo di energia meccanica avrebbe presto o tardi dato luogo a un considerevole terremoto.

Alcuni metodi di rilevamento sono sufficientemente sensibili al movimento verticale. Il più semplice di essi consiste nel misurare la differenza in elevazione tra due punti per mezzo di stadie; combinando le misure ottenute, gli operatori possono determinare le altezze relative in tutta una rete di punti interconnessi distribuiti su grandi estensioni. Rilevamenti ripetuti a intervalli di molti anni forniscono una misura del sollevamento o della subsidenza di un punto rispetto a un altro. Il Geodetic Survey Canada ha effettuato, per esempio, numerosi rilevamenti di eccezionale precisione espressamente per studiare il sollevamento correlato a terremoti. In uno di questi studi Vancouver Island è stata attraversata due volte nel senso della larghezza (circa 200 chilometri in totale) effettuando una serie di letture intervallate di un centinaio di metri. L'errore verticale totale sul circuito

Laurie Grace

Le zolle convergenti si bloccano a vicenda in una regione ristretta della faglia di scorrimento, al di sotto della costa. L'estensione di questa zona bloccata è limitata nel suo lato occidentale in quanto le argille depositate sul pavimento della crosta oceanica che sta andando in subduzione aiutano a lubrificare la faglia. Verso est, la zona bloccata sfuma gradualmente fino al punto in cui la faglia, sepolta a grande profondità, inizia a scorrere liberamente per effetto delle alte temperature.

TRIMBLE

James C. Savage, US Geological Survey

Una crosta in via di deformazione cambia forma con estrema lentezza, ma attente misurazioni consentono di seguire gli impercettibili movimenti del suolo. Più di 10 anni fa, utilizzando un geodimetro laser per misurare la distanza tra capisaldi collocati in cima a rilievi (*qui sopra*), è stato possibile misurare la contrazione orizzontale nella regione cascadiana. Attualmente i metodi di misurazione satellitare (Global Positioning System) facilitano notevolmente i rilevamenti di precisione.

completo era limitato a un centimetro.

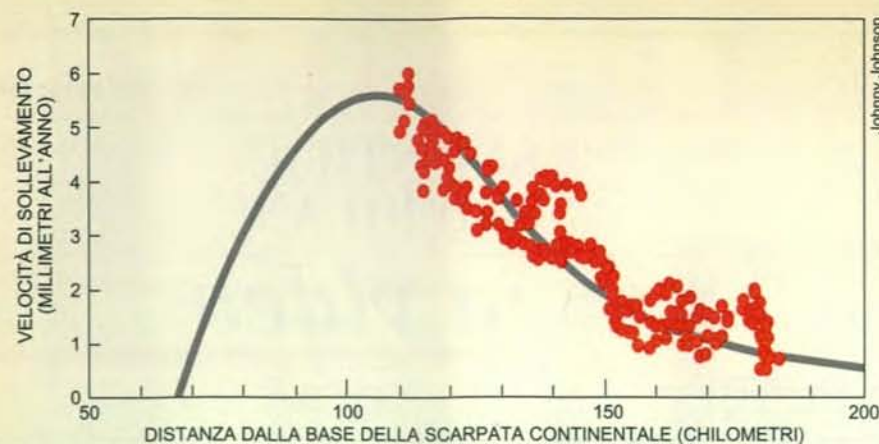
Un altro metodo sfrutta i misuratori di marea che registrano il livello del mare rispetto allo zoccolo roccioso costiero. Lo scopo primario di questi dispositivi è quello di studiare la dinamica dell'oceano ma, sorprendentemente, con misuratori che effettuano registrazioni da oltre due decenni, è possibile usare il livello medio della superficie marina come riferimento e apprezzare così impercettibili spostamenti verticali del continente. La registrazione, ovviamente, deve essere abbastanza lunga per correggere l'effetto delle maree e di variazioni oceanografiche quali gli episodi di El Niño, che possono durare per anni. Si deve anche tenere conto, con opportune correzioni, del costante innalzamento del livello marino (dell'ordine di due millimetri all'anno) e dell'innalzamento isostatico postglaciale, ovvero il lento ma continuo sollevamento della crosta che nell'ultima glaciazione era spinta in basso dal peso dei ghiacciai.

Vi è infine un terzo modo per rilevare i movimenti verticali: la gravimetria. Come è noto, la forza di gravità diminuisce con il quadrato della distanza allontanandosi dal centro della Terra. Per quanto sia impossibile a una persona percepire la variazione del proprio peso con il variare dell'altitudine, strumenti particolarmente sensibili possono registrare queste differenze. Se si misura più volte la gravità in uno stesso punto a intervalli di qualche anno, è possibile stimare la velocità di sollevamento della regione costiera.

Negli ultimi anni la costellazione di satelliti del Global Positioning System (GPS) ha permesso agli scienziati di misurare distanze e spostamenti verticali tra capisaldi lontani centinaia di chilometri. Herb Dragert e Michael Schmidt del Geological Survey of Canada hanno utilizzato il GPS per mostrare come ogni anno la costa di Victoria si avvicini di circa un centimetro a Penticton (un villaggio situato 300 chilometri nell'entroterra). Il GPS è estremamente preciso e poco costoso e in futuro potrebbe rivelarsi la tecnica più efficiente per seguire la deformazione e la compressione crostale che possono dar luogo a terremoti.

Tutti questi metodi danno risultati simili: il margine cascadiano subisce un sollevamento annuo di 1-4 millimetri e si accorcia orizzontalmente di parecchi centimetri. Questa deformazione, una prova diretta del fatto che la crosta sia compressa tra zolle convergenti, testimonia il lento ma inesorabile accumulo di energia meccanica destinato prima o poi a risolversi in un evento catastrofico.

Dato che il determinare la posizione della parte bloccata di una faglia è fondamentale per definire il rischio sismico, ho tentato, con i miei colleghi del Pacific Geoscience Center, di precisare l'estensione della zona bloccata confrontando i dati raccolti sul campo con modelli matematici della deformazione. Questa operazione ci ha permesso di cartografare l'ampiezza della zona bloccata fino a una notevole profondità al di sotto della superficie terrestre. L'attuale situazione non si presta a una schematizzazione semplice: al confine più profondo e interno al continente della zona bloccata esiste una transizione graduale tra le aree che sono bloccate rigidamente e quelle che sono libere di scorrere. Il confronto fra i nostri dati e i modelli mostra che, per la maggior parte della costa cascadiana, la zona bloccata è ristretta a una striscia larga 50-100 chilometri che decorre al di sotto della piattaforma continentale. (Essa si allarga considerevolmente solo in prossimità della parte costiera settentrionale dello Stato di Washington.) Questa superficie rappresenta una immensa zona di faglia potenzialmente in grado di dare origine a immani terremoti. Tuttavia essa è insolitamente stretta rispetto ad altre zone di subduzione.

Queste differenze ci hanno consentito di esaminare quali caratteristiche geologiche condizionino l'ampiezza della zona bloccata. I fattori che possono contribuire sono molti, ma la temperatura svolge un ruolo dominante. Per esempio, i sedimenti ricchi in argilla che ricoprono la zolla oceanica possono lubrificare il bordo esterno (rispetto al continente) della faglia; via via che si ritrovano sepolte a profondità maggiore, però, le argille si alterano chimicamente in minerali meno plastici, che impedisco-

Il sollevamento costiero in Cascadia è indicato da rilevamenti sul campo (*pallini*). Essi confermano le previsioni teoriche (*curva*) sulla deformazione del margine della zolla nordamericana e servono per localizzare la parte bloccata della faglia di subduzione.

no alla faglia di scorrere. Questo cambiamento si verifica a una profondità di circa 10 chilometri, dove la temperatura raggiunge i 150 gradi Celsius.

Sembra che la temperatura controlli anche il limite interno (rispetto al continente) della zona bloccata. A temperature moderate le rocce mostrano un normale comportamento di attrito: la grande resistenza iniziale al movimento balza a un livello inferiore non appena la faglia inizia a scorrere. Così, una volta cominciato lo scorrimento, si ha un rilascio «galoppante» di energia elastica e si sviluppa un terremoto. Ma a maggiori profondità, dove la temperatura supera i 350 gradi Celsius circa, le rocce che costituiscono la superficie di faglia dovrebbero comportarsi più come un fluido viscoso, nel quale al crescere della velocità del movimento aumenta anche la resistenza al movimento stesso. Pertanto le parti della faglia più calde e profonde sono suscettibili di uno scorrimento lento, incapace di generare onde di tipo sismico.

In che misura questi limiti di temperatura corrispondono ai limiti effettivi della zona bloccata? I miei colleghi e io abbiamo tentato di rispondere usando i nostri modelli al calcolatore per ricavare le temperature sulla faglia di scorrimento. I risultati di questo lavoro hanno confermato ciò che avevamo ipotizzato. La profondità alla quale le rocce raggiungono 350 gradi Celsius è in accordo con il limite inferiore della zona bloccata, quale era stato determinato dalle misurazioni di deformazione.

Rimane una questione importante: la zona bloccata definita dai nostri calcoli corrisponde realmente all'area sorgente di grandi terremoti di subduzione? Noi crediamo di sì, dato che lo sprofondamento che prevediamo in caso di rottura della zona bloccata corrisponde a ciò che abbiamo osservato nelle paludi costiere sepolte. Ulteriori elementi a supporto vengono dai nostri tentativi di applicare le stesse tecniche ad altri margini in subduzione. Il mio collega Kelin Wang e io, con Makoto Yamano dell'Università di Tokyo, abbiamo dimostrato che l'ampiezza dell'attuale zona bloccata sul margine Nankai del Giappone sudoccidentale corrisponde bene alle aree di rottura dei terremoti di magnitudo 8 che colpirono quella zona negli anni quaranta. Possiamo così confidare nel fatto che i modelli che abbiamo sviluppato per la Cascadia ci diano informazioni reali sul tipo di terremoti che finiranno per colpire la costa del continente nordamericano.

Quale sarebbe l'intensità di scuotimento del suolo nelle maggiori città della West Coast durante un grande terremoto di subduzione? La risposta dipende sia dall'esatta magnitudo del terremoto sia dalla posizione della zona sorgente di energia sismica. La magnitudo massima che un terremoto potrebbe raggiungere in Cascadia dipende a sua volta dall'estensione in lunghezza della zona sorgente. La rottura simultanea dell'intera fascia che decorre dalla British Columbia alla California sarebbe sorprendente, dal momento che rotture così estese sono accadute ben raramente nel mondo. Tuttavia alcuni elementi indicano che un cedimento di dimensioni analoghe sarebbe avvenuto in Cascadia nel corso del terremoto del 1700. Se l'intera area bloccata (quasi 100 000 chilometri quadrati) rilasciasse energia sismica in un unico momento, potrebbe risultarne un terremoto di magnitudo 9, molto più intenso del catastrofico terremoto di San Francisco del 1906. Si ha memoria di soli due eventi di questa dimensione: un terremoto lungo la costa del Cile nel 1960 e uno nell'Alaska meridionale nel 1964.

I sismologi possono stimare in due modi l'entità del movimento del suolo che potrebbe svilupparsi in un'eventualità del genere. Il primo metodo consiste nel confrontare la situazione lungo la costa occidentale del Nord America con terremoti che si sono verificati altrove; in alternativa si possono usare modelli teorici alquanto complessi dell'area di rottura e del dislocamento. Nell'uno e nell'altro caso le conclusioni sono simili. Il prossimo grande terremoto in Cascadia genererà onde sismiche estremamente ampie che potranno durare anche per parecchi minuti. Quando le scosse avranno termine, la maggior parte dei siti costieri risulterà ribassata di uno o due metri e spostata di 5-10 metri verso il mare rispetto alla posizione originaria.

Fortunatamente la parte bloccata della faglia che genererebbe terremoti del genere giace principalmente al di sotto della piattaforma continentale e si estende in misura minima o nulla al di sotto della costa. Pertanto le città di Vancouver, Seattle e Portland (che si trovano a 100-200 chilometri nell'entroterra) sarebbero soggette a uno scuotimento meno intenso rispetto ai siti che giacciono più in prossimità del limite costiero. Nondimeno, l'energia sismica irradiata da eventi di una tale violenza raggiunge considerevoli distanze, cosicché il pericolo per quelle città è comunque sostanziale. Gli abitanti statunitensi e canadesi di questa regione costiera del Pacifico, che avevano finora immaginato di vivere su terreno stabile, dovranno davvero cominciare a rendersi conto della minaccia di un grande terremoto, che potrebbe scatenarsi in qualunque momento.

ROY D. HYNDMAN è *senior research scientist* al Pacific Geoscience Center del Geological Survey of Canada; è anche professore associato all'Università di Victoria, in British Columbia.

ROGERS GARRY C., *Seismic Potential of the Cascadia Subduction Zone* in «Nature», 332, 3 marzo 1988.

HEATON THOMAS H., *Cascadia Subduction Zone: The Calm before the Quake?* in «Nature», 343, 8 febbraio 1990.

HYNDMAN R. B. e WANG K., *Thermal Constraints on the Zone of Major Thrust Earthquake Failure: The Cascadia Subduction Zone* in «Journal of Geophysical Research (Solid Earth)», 98, n. 2, 10 febbraio 1993.

DRAGERT H. e altri, *Current Deformation and the Width of the Seismogenic Zone of the Northern Cascadia Subduction Thrust* in «Journal of Geophysical Research (Solid Earth)», 99, n. 1, 10 gennaio 1994.

Elefanti al lavoro

In alcune regioni dell'Asia l'opera di questi pachidermi permette di sfruttare le foreste in modo ecologicamente sostenibile

di Michael J. Schmidt
Fotografie di Richard Ross

Nelle fitte foreste del Myanmar (già Birmania), uomini ed elefanti lavorano ancora oggi insieme per raccogliere legname, come hanno fatto per più di un secolo. Un gesto, una parola, uno sbilanciamento del corpo, sono tutto ciò che occorre a un *oozie* (guidatore) per segnalare al suo elefante di sollevare, spingere, trascinare o ammucchiare tronchi massicci che altrove vengono manipolati per mezzo di macchine. Se verrà mantenuta vitale, questa tradizione garantirà la sopravvivenza non solo dell'elefante asiatico (o indiano), ma anche quella delle foreste; se invece andrà perduta, una magnifica specie animale rischierà l'estinzione e alcune delle più antiche foreste naturali dell'Asia si ridurranno a monocolture arboree.

Il Myanmar è l'ultimo paese in cui gli elefanti vengano utilizzati ampiamente per lo sfruttamento delle foreste. Solo due decenni fa anche la Thailandia aveva una vigorosa popolazione di 4000 elefanti da lavoro; le foreste thailandesi sono state però sottoposte ad abbattimenti massicci, e oggi molti elefanti in questo paese languiscono malnutriti, non essendo più impiegati per attività economiche. Solo nel Myanmar il rispetto per la tradizione ha permesso che alcune delle più grandi superfici a foresta del pianeta prosperassero indisturbate. Da secoli la scelta di compiere abbattimenti selettivi e di effettuare il trasporto dei tronchi servendosi dell'opera di elefanti ha mantenuto vasti settori di foresta in ottime condizioni di salute e produttività.

Gli elefanti offrono diversi vantaggi, dal punto di vista ecologico, rispetto alle macchine. Per esempio possono muoversi su sentieri, eliminando la necessità di costruire vaste reti di strade nella foresta. Queste strade non si limitano a danneggiare l'ecosistema; forniscono facile accesso alla foresta sia agli agricoltori che si dedicano alla pratica del debbio (la quale lascia un suolo denudato e improduttivo) sia ai bracconieri che cercano animali rari e spesso in pericolo di estinzione. Oltre a ciò, il «combustibile» utilizzato dagli elefanti è rinnovabile ed economico, mentre le slitte a motore per il trasporto dei tronchi richiedono gasolio, che è costoso e inquina. Per di più i cingoli di queste macchine schiacciano ogni cosa che incontrano sul loro percorso, un trattamento da cui la vegetazione di solito non si riprende.

Nonostante i vantaggi ecologici, la collaborazione uomo-elefante non è efficiente quanto i mezzi meccanici che molte compagnie straniere sono ansiose di introdurre. Gli elefanti possono fare la differenza solo se vengono utilizzati in numero sufficiente per raccogliere le migliaia di tronchi all'anno che ne rendono economico l'impiego. Oggi 5700 elefanti sono destinati a questo lavoro; il problema è mantenerne costante il numero.

Nel 1992 Khyne U Mar, veterinario presso la Myanmar Timber Enterprise, si mise in contatto con il Metro Washington Park Zoo di Portland (Oregon), dove lavoro, in cerca di aiuto per scongiurare la riduzione numerica degli elefanti da lavoro. Tradizionalmente gli animali da destinare a questo impiego - giovani elefanti di età compresa tra i 12 e i 18 anni - vengono catturati da branchi allo stato selvatico. Oggi però, anche nelle vaste foreste del Myanmar, sono rimasti troppo pochi elefanti in libertà per poter continuare questa pratica.

Ogni anno da 200 a 300 elefanti da lavoro cessano l'attività a causa dell'età avanzata o in seguito a incidenti o morte; i nuovi nati tuttavia non superano i 200 all'anno. L'unico modo per sostituire gli animali «pensionati» è quello di introdurre un programma di riproduzione assistita. Da 33 anni, presso il Metro Washington Park Zoo, ci dedichiamo alla riproduzione di elefanti in cattività. L'applicazione delle nostre tecniche nel Myanmar fornisce un'opportunità davvero unica di proteggere una specie in pericolo. Gli animali impiegati nello sfruttamento delle foreste in questo paese costituiscono quasi il 15 per cento di tutti gli elefanti asiatici, selvatici e domestici. Se sarà possibile conservarne il numero ai valori attuali, ci sarà sempre sulla Terra una popolazione di elefanti asiatici abbastanza grande e geneticamente diversificata da garantire alla specie nel suo complesso una buona salute per molte generazioni.

Un vantaggio per noi è che gli elefanti domestici sono mansueti, una caratteristica molto utile quando si deve lavorare su una specie in pericolo. Ma far riprodurre anche animali così tranquilli nella loro foresta natia pone non pochi problemi, tanto che le cinque inseminazioni finora effettuate nel Myanmar non hanno dato esito. Tuttavia siamo fiduciosi di riuscire ad aiutare gli elefanti del Myanmar a riprodursi, per salvare sia gli animali stessi sia i metodi tradizionali di sfruttamento delle foreste. Entro i prossimi vent'anni si deciderà il destino di questi giganti.

I dipendenti della Myanmar Timber Enterprise posano per una foto di gruppo (*sotto*). Una delle tecniche utilizzate dagli elefanti nel lavoro consiste nel tenere in equilibrio un piccolo tronco sulle zanne (*nella pagina a fronte*) bloccandolo con la proboscide.

L'inseminazione di un elefante

Le elefantesse possono venire inseminate solo nei tre periodi dell'anno durante i quali sono in estro. È però impossibile stabilire da segni esteriori quando avvenga l'estro; è viceversa necessario controllare ogni settimana, o anche ogni giorno, le minuscole variazioni del livello di progesterone nel sangue della femmina. Durante la stagione dei monsoni nel Myanmar, è accaduto che i campioni di sangue venissero trasportati a nuoto attraverso le zone inondate fino a Yangôn, dove i tecnici dell'Istituto di ricerche mediche misurano il progesterone.

Quando si conosce la ciclicità dell'estro, diventa possibile tentare l'inseminazione artificiale. Le elefantesse si abituano presto ad accettare docilmente il flessibile tubo pneumatico per l'inseminazione, lungo un metro e mezzo. (Nella fotografia, l'autore esamina la vagina di una elefantessa con un visore a fibre ottiche.) Così pure, non è difficile indurre i maschi domestici a deporre sperma in una vagina artificiale di dimensioni appropriate. Si sta lavorando alla ricerca di un metodo affidabile per congelare lo sperma di elefante in azoto liquido, in modo da costituire una banca dello sperma che includa potenzialmente i contributi di centinaia, o anche migliaia, di maschi. La realizzazione di una simile banca renderà possibile migliorare le probabilità di sopravvivenza di gruppi isolati di elefanti in tutta l'Asia, introducendo in essi geni nuovi e diversificati.

Fotografia gentilmente fornita da Michael J. Schmidt

Per trascinare i tronchi di teak nella foresta e attraverso i corsi d'acqua (*qui sopra e a destra*), gli elefanti si muovono su sentieri, anziché su strade che danneggiano l'ambiente. Dove è possibile, i tronchi vengono fluitati lungo i torrenti di montagna fino al fiume Irrawaddy, dove sono legati a formare grandi «zattere» per essere trasportati a Yangôn (in precedenza Rangoon). In altre zone i tronchi sono trascinati fino a punti di raccolta per essere caricati su autocarri. Gli animali devono avere sempre una grande presenza di spirito per evitare di ferirsi mentre trasportano questi tronchi massicci. Oltre a ciò, gli elefanti sono sensibili ai colpi di calore e possono lavorare solo al mattino o nelle ore serali; la loro attività cessa del tutto nei mesi più caldi di marzo, aprile e maggio.

Un *oozie* (*a destra*) può comunicare con il suo elefante per mezzo di un repertorio che comprende fino a 30 ordini diversi. La maggior parte degli elefanti ubbidisce a tutti i guidatori, ma alcuni rispondono solo a una certa persona. Fra gli oozie, è considerato segno di distinzione cavalcare gli animali più imprevedibili e potenzialmente pericolosi.

La tettoia dove viene tenuta l'attrezzatura per trascinare i tronchi (*a sinistra*) è spesso il luogo dove vengono sellati gli elefanti. Di notte gli animali sono impastoiati, ma possono cercare cibo nella foresta circostante; inoltre, alla fine della giornata di lavoro, viene dato loro un pasto di riso lessato e salato. Alle 4 del mattino l'oozie va in cerca del suo elefante seguendo il suono caratteristico del campanaccio di quest'ultimo. (Un tempo le elefantesse venivano spesso avvicinate durante la notte da maschi selvatici che si accoppiavano con loro.)

Il bagno, un rito quotidiano che può durare anche un'ora, è il momento in cui l'oozie non solo striglia e pulisce il suo elefante, ma stabilisce con esso un legame affettivo che spesso è di durata assai lunga, dal momento che gli elefanti hanno una vita media di 50-60 anni, e possono a volte raggiungere anche gli 80 anni.

Come si imbraga un elefante

La sensibile colonna vertebrale di un elefante deve essere protetta dai danni che si possono verificare quando l'animale trascina tronchi del peso anche di una tonnellata e mezza. Uno spesso cuscino di foglie e corteccia costituisce una base morbida su cui vengono poggiati i finimenti da traino. Questa «bardatura» ha la funzione di impedire alla catena di affondare nel dorso dell'elefante; l'oozie siede sul collo dell'animale. Queste fotografie, scattate dall'autore in un campo per lo sfruttamento del legname in Thailandia, mostrano elefanti che vengono imbragati nel modo tradizionale usato da centinaia di anni.

Fotografie gentilmente fornite da Michael J. Schmidt

MICHAEL J. SCHMIDT è un veterinario che studia tecniche per la riproduzione degli elefanti presso il Metro Washington Park Zoo di Portland nell'Oregon. Si è laureato nel 1973 in medicina veterinaria all'Università del Minnesota ed è membro dello IUCN Asian Elephant Subspecialties Group.

Il disinquinamento del Reno

La salute del più importante fiume europeo può dirsi in via di netto miglioramento grazie alla cooperazione internazionale

di Karl-Geert Malle

Negli anni sessanta e agli inizi del decennio successivo, nel pieno dello sviluppo economico dell'Europa, l'inquinamento del Reno dovuto a sostanze organiche e inorganiche raggiungeva livelli così alti da minacciare la sopravvivenza delle specie ittiche e degli altri organismi che vivevano nel fiume da migliaia di anni. Per un lungo tratto del fiume fu vietata la balneazione e la disponibilità di acqua potabile fu messa in pericolo.

Ma, a partire dagli anni settanta, si sono visti i primi risultati degli sforzi internazionali messi in atto per disinquinare il Reno, alcuni dei quali risalivano addirittura agli anni cinquanta. Oggi, per quanto molto lavoro debba ancora essere compiuto, si può a ragione parlare di successo per un'operazione che potrebbe costituire un esempio valido anche per altre aree nelle quali lo scarico di contaminanti ha interessato diversi paesi, generando tensioni internazionali.

È significativo che gli sforzi di risanamento siano riusciti a dare nuova vita a uno dei fiumi più importanti del mondo. Innumerevoli poeti, scrittori e musicisti hanno esaltato questo fiume mitico che scorre per 1320 chilometri attraverso o lungo i confini di cinque stati prima di sfociare in territorio olandese. Dalle sorgenti alpine della Svizzera centro-orientale, il Reno scorre inizialmente tra montagne maestose, forma il Lago di Costanza, attraversa la Foresta Nera, le valli dell'Alsazia e città come Strasburgo, Bonn, Düsseldorf e Rotterdam. Fiumi come il Volga e il Danubio superano il Reno per portata idrica e lunghezza del corso, ma nessuno di questi ha la medesima costanza di regime idrico o una pari importanza come arteria di traffici in Europa.

Il bacino idrografico del Reno si estende per circa 190 000 chilometri quadrati e ospita una popolazione di 50 milioni di abitanti. Più di 8 milioni di essi attingono acqua potabile dal fiume, e altri 10 milioni dal Lago di Costanza. Complessivamente, più del 20 per cento dell'acqua del Reno è prelevato per il consumo umano diretto o per i cicli industriali. Inoltre, dieci impianti idroelettrici, costruiti dopo la prima guerra mondiale e situati in territorio francese, producono ogni anno un totale di 8,7 milioni di megawattora.

Il fiume è navigabile per 800 chilometri, dal Mare del Nord alle cascate di Sciaffusa, a valle del Lago di Costanza. Ogni giorno solcano le acque del fiume più di 500 imbarcazioni, sulle quali vengono trasportati combustibili liquidi di origine fossile, sale, rocce fosfatiche, carbone, ghiaia, automobili, per un totale di 150 milioni di tonnellate di merci ogni anno. Questo traffico mercantile fluviale è cinque volte superiore a quello che si svolge sul Mississippi, confronto che risulta significativo soprattutto in relazione al prodotto nazionale lordo e in considerazione della diversa portata d'acqua dei due fiumi nonché della popolazione che gravita intorno ai rispettivi bacini.

Una delle ragioni principali dell'importanza del Reno è la relativa costanza del suo regime idrico. In inverno e primavera, il suo flusso è alimentato dalle precipitazioni su tutto il suo bacino di raccolta; in estate, lo scioglimento delle nevi alpine supplisce alle minori precipitazioni. Inoltre il Lago di Costanza e altri laghi elvetici fungono da stabilizzatori. La portata media del Reno tra il 1925 e il 1992 è stata di 2350 metri cubi al secondo, e il rapporto tra la massima portata annuale (3170 metri cubi al secondo nel 1966) e la minima (1510 nel 1971) è pari a 2,1 e risulta pertanto più contenuto rispetto alla maggior parte degli altri fiumi.

Volker Hinz

Industria e agricoltura hanno contribuito in modo significativo all'inquinamento del Reno. Una combinazione di regolamentazioni più rigorose, di controlli volontari e di sussidi per gli agricoltori disposti a limitare l'uso di certi composti chimici ha diminuito drasticamente l'impatto antropico sul fiume.

Prima della fine della seconda guerra mondiale, sul Reno non esistevano quasi grandi impianti di trattamento delle acque di scolo. Gli scarichi fognari delle città principali si riversavano quindi nel fiume senza alcun trattamento preliminare. Dopo la guerra, con la ripresa economica dell'Europa occidentale, l'inquinamento raggiunse un livello tale da non poter più essere ignorato. Nel 1953 cinque nazioni - Svizzera, Francia, Lussemburgo, Germania e Paesi Bassi - hanno dato vita alla Internationale Kommission zum Schutze des Rheins (Commissione internazionale per la protezione del Reno, IKSR) per coordinare gli sforzi e per rilevare sistematicamente i livelli di contaminazione del fiume.

La Commissione opera prelevando acqua in alcuni punti del corso del Reno, per lo più ai confini di stato. Di questi punti di monitoraggio il più importante è situato tra Germania e Paesi Bassi, in un'area subito a valle della Ruhr. Il carbone, l'acciaio e gli impianti chimici e industriali di questa regione della Germania costituiscono una delle maggiori fonti di inquinamento del fiume, il quale, dopo essere entrato nei Paesi Bassi, attraversa una regione essenzialmente agricola, finché non giunge ai grandi porti di Rotterdam e Amsterdam.

Un altro fattore che aggrava l'inquinamento è la velocità della corrente del fiume, che nei Paesi Bassi rallenta notevolmente. Dopo aver percorso il tratto dalla Svizzera alla Germania in sette o otto giorni, l'acqua resta 70 o 80 giorni in territorio olandese, a causa del complesso sistema di dighe, canali e altri dispositivi di imbrigliamento idrico (tra cui i due grandi bacini artificiali di Ijssel e Haringvliet). Dopo il suo ingresso nei Paesi Bassi, il Reno forma un delta con tre rami distinti: Waal, Lek e Ijssel. L'IKSR pubblica un rapporto annuale con ampi dati analitici, controllato e approvato dalle nazioni che danno vita alla Commissione, la cui attività principale consiste ora nel predisporre e attuare progetti internazionali per la salvaguardia del fiume. Tra questi, i più significativi sono la Convenzione per la protezione del Reno dall'inquinamento chimico e la Convenzione per la protezione del Reno dall'inquinamento da composti clorurati, entrambi del 1976. Un'altra convenzione, che avrebbe dovuto contrastare l'inquinamento termico, è stata redatta ma non ancora ratificata da tutti gli stati attraverso i quali il Reno compie il suo corso. Sebbene il fiume si stia gradualmente riscaldando per processi naturali e a causa delle attività umane, l'entità del riscaldamento - 1,8 gradi Celsius dal 1925 - non è considerata tale da suscitare eccessive preoccupazioni.

L'acqua dei fiumi contiene molti più sali inorganici che sostanze organiche. Alcuni di questi sali sono lisciviati dal suolo in modo naturale per azione dell'acqua pluviale e sono trascinati verso il fiume. Ma gli scarichi urbani e le attività industriale e agricola ne hanno aumentato in modo significativo l'afflusso. Nel 1992, al confine tedesco-olandese, la concentrazione di inquinanti inorganici - tra cui gli anioni cloruro e carbonato e cationi quali sodio e calcio - era di 581 milligrammi per litro. Negli ultimi 20 anni non ci sono stati significativi cambiamenti di questi livelli. Dal momento che è molto costoso ridurre la concentrazione dei sali diluiti, l'acqua viene trattata solo quando è necessario, per esempio prima di essere usata per l'irrigazione.

Le attività umane hanno prodotto in particolar modo ioni cloruro: secondo misurazioni effettuate nel 1992, esse immettono nel fiume circa 318 chilogrammi di cloruro al secondo, rispetto ai 15-75 chilogrammi al secondo di origine naturale. Le fonti principali sono le miniere di potassa in Alsazia, che da sole forniscono 130 chilogrammi al secondo.

Il cloruro di sodio è un sottoprodotto indesiderato delle attività minerarie della Germania che viene ammassato in grossi cumuli e, disciolto dalle precipitazioni, è trasportato al mare dal Reno. Per decenni questa pratica ha danneggiato i coltivatori di fiori olandesi che dipendono dall'acqua per irrigare coltivazioni di orchidee, gladioli e altri fiori che non traggono certo beneficio dai cloruri. La Convenzione sui cloruri del 1976 esigeva che parte del sale fosse accumulata in Francia, dato che anche questo paese, con Germania e Paesi Bassi, si affaccia sul Mare del Nord. Gli abitanti dell'Alsazia si opposero al provvedimento, e il Parlamento dei Paesi Bassi si rifiutò di contribuire finanziariamente, cosicché il piano non entrò mai in vigore. Invece, nel 1992, venne finalmente raggiunto un accordo che prevedeva di controllare gli scarichi

La valle del Reno

Il Reno, lungo oltre 1300 chilometri, nasce nelle Alpi svizzere, attraversa il Lago di Costanza e, dopo aver bagnato Francia, Germania e Paesi Bassi, sfocia nel Mare del Nord. Sono qui indicate le localizzazioni delle principali fonti inquinanti e alcuni riferimenti geografici.

Roberto Osti

delle miniere in modo tale che il contenuto di cloruro al confine tedesco-olandese non superasse i 200 milligrammi per litro. In pratica, ciò significa che l'immissione di sali deve essere sospesa due o tre volte all'anno per alcuni giorni. Non molti coltivatori olandesi ritengono adeguata questa soluzione, ma difficilmente il problema potrà essere risolto prima dell'esaurimento dei giacimenti di potassa, che avverrà non prima di 10 o 20 anni.

Per quanto dannosi, i cloruri sono uno dei problemi minori nel tratto olandese del fiume. Azoto e fosforo, che provengono soprattutto dalle acque di scarico, inducono un'eccessiva eutrofizzazione del fiume e interferiscono sulla catena alimentare. Il fenomeno riguarda essenzialmente le acque olandesi che si muovono lentamente: qui le alghe diventano talmente fitte da ostacolare il movimento delle imbarcazioni e da ostruire le pompe. Inoltre in autunno, quando le alghe muoiono, la loro decomposizione sottrae l'ossigeno necessario per la vita dei pesci e degli altri organismi acquatici.

Il trattamento delle acque di scarico, che ne riduce significativamente il contenuto di azoto e fosforo, si è intensificato a partire dal 1959, anno in cui fu istituita la Commissione internazionale per la tutela delle acque del Lago di Costanza. Dall'inizio degli anni settanta gli impianti di trattamento delle acque reflue, assieme al diffondersi dell'uso di detergenti privi di fosfati, hanno costantemente ridotto l'apporto di fosforo nel fiume. Nel 1992, al confine tedesco-olandese è stato riscontrato un livello medio di fosforo di 0,21 milligrammi per litro. Questo valore, per quanto inferiore a quello degli anni precedenti, è ancora 10 volte maggiore di quello riscontrato nel Lago di Costanza.

I livelli di azoto non sono invece diminuiti in misura significativa, per molteplici ragioni. L'azoto è presente nel fiume soprattutto come ioni ammonio e nitrato. Negli ultimi 20 anni, il trattamento di depurazione dall'ammonio ha ridotto a circa 0,27 milligrammi per litro l'azoto disciolto. Per contro, i livelli di ione nitrato sono aumentati e nel 1992 si sono raggiunti i 3,8 milligrammi di azoto per litro. Si pensa che la maggior parte dei nitrati derivi dai fertilizzanti usati per concimare i terreni situati lungo le rive del fiume. Esistono tuttavia programmi per interventi che intendono ridurre i livelli di azoto. Per esempio, a fronte di un'eccedenza di raccolti, l'Unione Europea offre incentivi agli agricoltori perché diminuiscano l'estensione dei terreni sottoposti a coltivazione e la Germania sovvenziona gli agricoltori che evitano di usare fertilizzanti nelle zone vicine al Reno o che ne riducono l'uso totale.

Un'altra classe di composti chimici inorganici pericolosi per gli ecosistemi è costituita dai metalli pesanti. La presenza in tracce di alcuni di questi è essenziale per gli organismi ma, in concentrazioni più elevate, essi possono danneggiare la crescita e causare disturbi del metabolismo e del sistema nervoso. Mercurio, cadmio, rame e parte del cromo derivano per lo più da impianti metallurgici e chimici, che sono facilmente identificabili e quindi controllabili. Nichel, zinco e il resto del cromo finiscono invece nel fiume con le acque di scarico, come risultato della corrosione di tubi e attrezzature nelle case e negli impianti industriali, e sono quindi più difficili da limitare. L'afflusso di piombo è stato significativamente ridotto grazie alla sua eliminazione dalla benzina. Le minime tracce di oro presenti nel fiume non danneggiano l'uomo. (Anzi, all'inizio del XIX secolo questo oro attirava un gran numero di cercatori lungo le rive del corso superiore del Reno, tra il confine svizzero e Worms in Germania.)

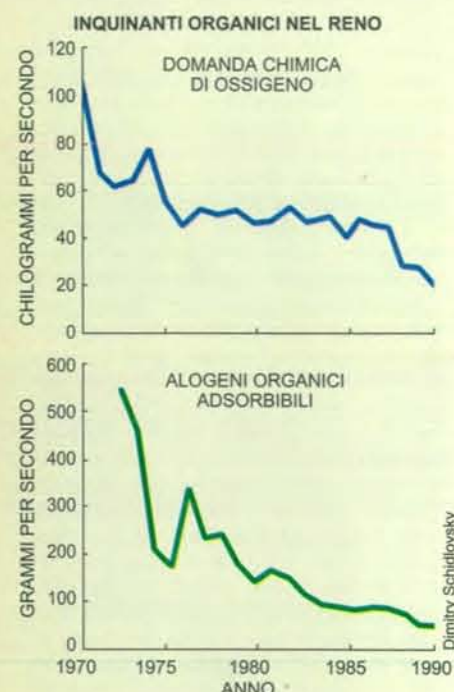
La quantità di questi metalli nel Reno è diminuita di oltre il 90 per cento dagli inizi degli anni settanta. A ciò hanno contribuito gli impianti di trattamento delle acque di scarico, che sequestrano grandi quantità di metalli nei fanghi. Inoltre sono stati istituiti programmi che prevedono la rimozione dei metalli a livello degli scarichi industriali in vista del successivo recupero.

Il contenuto di metalli nel Reno non è ora più tale da nuocere alla salute umana o agli ecosistemi. Tuttavia i sedimenti al di sotto di alcuni tratti del letto del fiume e dei suoi tributari rimangono contaminati. Continuano a esserci problemi anche nel porto industriale di Rotterdam. Dragaggi ivi effettuati hanno sollevato sedimenti carichi di metalli pesanti, rimasti in sospensione alla foce del fiume. Lunghi negoziati tra le autorità portuali e industrie metallurgiche e chimiche situate a monte hanno portato alla stipulazione di accordi intesi a ridurre ulteriormente la quantità di metalli immessi.

Mentre il monitoraggio e il controllo delle sostanze inorganiche sono utili in qualsiasi fiume, la qualità globale dell'acqua è generalmente molto più sensibile agli inquinanti organici. Sebbene questo tipo di contaminanti non contribuisca per più dell'1 per cento all'inquinamento di un fiume, essi tendono a sottrarre l'ossigeno disciolto, rendendo l'acqua inadatta al mantenimento della vita.

Tra il 1969 e il 1976, l'inquinamento organico del Reno ha raggiunto i massimi livelli; spesso, durante i mesi estivi, il tenore di ossigeno disciolto non superava i due milligrammi per litro in alcuni tratti del medio e basso corso del fiume. Questi livelli non sono sufficienti per mantenere in vita molti organismi. Da allora, la sola Germania ha speso quasi 90 000 miliardi di lire per gli impianti di depurazione delle acque di scarico, che ora riescono a trattenere circa il 90 per cento degli inquinanti organici. L'ossigeno disciolto è ritornato a livelli di circa 9 o 10 milligrammi per litro (circa il 90 per cento della quantità di questo gas che l'acqua può fisicamente contenere in soluzione).

Rispetto al controllo degli inquinanti inorganici, quello delle sostanze organiche è molto più complesso. Sebbene i composti inorganici in un fiume possano appartenere solo ad alcune decine di specie chimiche, essi possono essere responsabili del 99 per cento del suo inquinamento totale. Viceversa, i costituenti organici, sia di origine naturale sia artificiale, si distribuiscono in migliaia di sostanze diverse. Non essendo possibile isolarli e analizzarli uno per uno, i ricercatori generalmente li raggruppano in varie categorie e usano metodi diversi di individuazione. Opportune tecniche stabiliscono gli effetti o le caratteristiche delle sostanze organiche nell'acqua; altre valutano le concentrazioni di gruppi di composti omogenei. Queste tecniche, applicate congiuntamente, possono fornire un'utile stima dello stato organico di un corpo idrico e

I livelli di ossigeno nelle acque del Reno raggiunsero il minimo nell'estate del 1970: in alcuni tratti del fiume l'ossigeno non era sufficiente per la vita di molti organismi.

Il consumo di ossigeno da parte di inquinanti organici e gli effetti dei composti alogenati (soprattutto del cloro) sono andati declinando a partire dal 1970.

possono essere integrate, quando necessario, da misurazioni di singole sostanze organiche.

Una delle misurazioni più comuni che rientrano nella prima categoria è quella della domanda di ossigeno biologico, per un periodo solitamente di cinque giorni (abbreviata BOD_5). Vengono aggiunti all'acqua batteri e nutrienti, e se ne registra il consumo di ossigeno, espresso generalmente in milligrammi per litro d'acqua. Un'altra buona misurazione è quella della domanda chimica di ossigeno (COD), in cui si usano acido solforico e cromo per stabilire il massimo consumo possibile di ossigeno del campione. Nel 1992, al confine tedesco-olandese, il BOD_5 era mediamente di tre milligrammi per litro e il COD di 10 milligrammi per litro.

Le sostanze comunemente raggruppate insieme ricadono in quattro grandi categorie: alogeni organici adsorbibili (AOX, sigla che si riferisce essenzialmente ai composti che contengono cloro); detergenti; idrocarburi; acidi umici. Anche se fanno parte di molecole più grandi, il cloro e altri alogeni sono particolarmente preoccupanti per la loro tossicità e persistenza nell'ambiente. I composti clorurati provengono da diverse fonti, tra cui le industrie della cellulosa che decolorano il materiale grezzo per ottenerne carta bianca. La maggior parte di queste fabbriche ha convertito i propri processi in modo da ridurre l'uso di cloro. Ma questo è entrato nel fiume anche sotto forma di insetticidi, come DDT (diclorodifeniltricloroetano), HCH (esaclorocicloesano), HCB (esaclorobenzene) e PCP (pentaclorofenolo). La Germania non produce più o non permette più l'uso di questi composti chimici. DDT e HCB sono banditi anche da altri paesi che si affacciano sul Reno, e l'uso di HCH, PCP e di altri composti persistenti contenenti cloro è generalmente assoggettato a grandi restrizioni. Dalla metà degli anni settanta, questi provvedimenti hanno contribuito a ridurre i livelli di alcuni composti organici clorurati, al confine tedesco-olandese, di un fattore compreso tra 5 e 15.

La sostituzione con inquinanti meno persistenti è servita anche a controllare efficacemente i tensioattivi, ingredienti principali dei detergenti. Dal 1964 la Germania consente solamente l'uso di detergenti facilmente biodegradabili. Questa restrizione si è rivelata fondamentale per ridurre i tensioattivi anionici (il tipo più usato) che, in base alle misure effettuate nelle acque che scorrono vicino a Düsseldorf, sono scesi da 650 grammi per secondo nel 1964 a 80 grammi per secondo nel 1987. Nel 1992 tutte le misurazioni dei tensioattivi anionici al confine tedesco-olandese hanno dato risultati al di sotto dei 0,05 milligrammi per litro.

Gli idrocarburi sono più direttamente biodegradabili dei composti alogenati. I prodotti della raffinazione del petrolio, quali benzina, cherosene e gasolio, rappresentano circa il 20 per cento di tutto il traffico mercantile attraverso il confine olandese. Inoltre le chiglie delle imbarcazioni che ogni anno navigano sul Reno veicolano circa 20 000 metri cubi di una miscela di petrolio e acqua, la maggior parte dei quali viene rimossa da natanti appositamente attrezzati. Tali accorgimenti stanno mantenendo le concentrazioni di idrocarburi, misurate al confine olandese, al di sotto di 0,01 milligrammi per litro.

Il quarto gruppo di sostanze organiche è rappresentato dagli acidi umici, i prodotti diretti dei processi di biodegradazione. Che venga indotta in un impianto di trattamento delle acque reflue oppure abbia luogo spontaneamente nel fiume stesso, la biodegradazione è un processo ubiquitario. Solo una parte delle sostanze organiche consumate dai batteri è degradata a biossido di carbonio. Il resto viene solo parzialmente ossidato ad acidi umici. Anche se questi vengono ora prodotti in misura significativa dagli impianti di depurazione delle acque, sono sempre stati presenti nel fiume. Nel 1973 è stato valutato che gli acidi umici fossero responsabili di circa il 25 per cento dell'inquinamento organico residuo del Reno. Più di recente questa percentuale è aumentata, anche se è difficile determinarla esattamente in mancanza di metodi analitici affidabili. Ciononostante, gli acidi umici sono considerati essenzialmente non nocivi poiché vengono prodotti nella fase iniziale del processo naturale di graduale ossidazione del materiale organico in qualunque fiume.

Indipendentemente dalla accuratezza dei controlli sugli inquinanti, il Reno, come qualsiasi corso d'acqua soggetto a intenso traffico, resta vulnerabile a incidenti occasionali. Un tempo tali incidenti non venivano quasi rilevati, dato l'elevato livello di base dell'inquinamento, mentre oggi sono più facilmente evidenziabili. È ora attivo un sistema di allarme tempestivo per allertare le autorità in caso di incidente.

Dopo alcuni sfortunati episodi si è provveduto a mettere a punto e ad attuare sistemi di monitoraggio. Per esempio, il 1 novembre 1986 un deposito di pesticidi della società Sandoz si incendiò presso Basilea. Fra le sostanze liberate e dilavate nel fiume dall'acqua degli estintori, il disulfoton si dimostrò particolarmente tossico per le anguille. Ne vennero uccise molte migliaia nel tratto da Basilea a Karlsruhe.

Il disastro diede l'avvio a un impegno di portata inusitata; vennero costituite *équipe* di scienziati con il compito di seguire la ripresa del Reno e di controllare le condizioni biologiche generali del fiume. Nel corso del progetto, biologi di un istituto di ricerca incaricato dal Governo tedesco usarono una campana subacquea per studiare con sistematicità pesci, macroinvertebrati e altri organismi che vivono nel letto del fiume. Con sorpresa di molti, la fauna presente nel fiume si riprese del tutto entro l'ottobre del 1988, meno di due anni dopo l'incendio.

Fino a 5 anni fa una densa schiuma ricopriva talvolta la superficie del Reno e le morìe di vari organismi erano frequenti.

Ecco come appare oggi la stessa zona, di fronte alla centrale elettrica di Voerde, situata nell'area industriale della Ruhr.

Gli studi documentarono la presenza di 155 specie di macroinvertebrati, che tendevano a raggrupparsi in prossimità delle rive, tra Basilea e Düsseldorf. Alcune specie, come l'efemera *Ephoron virgo* e il gasteropode *Theodosus fluviatilis,* che si pensavano pressoché estinte nel Reno, sono state ritrovate in abbondanza. Specie un tempo comuni, come il mollusco *Spaericum solidum* o il plecottero *Euleuctea geniculata*, apparivano sporadicamente e solo oggi sono ritornate a formare popolazioni consistenti. Per contro, l'anfipode *Corophium curvispinum*, giunto in tempi relativamente recenti dal Mar Caspio e dal Mar Nero, sta proliferando tanto da scacciare alcune specie di spugne e di molluschi.

Si segnala il ritorno anche di alcuni pesci. Uno studio recente ha trovato 40 delle 47 specie endemiche note che abitavano il fiume. Circa il 75 per cento dei pesci identificati apparteneva a specie non specializzate, resistenti, tra cui lasche, leucischi e abramidi. I ricercatori hanno anche individuato la carpa, il pesce persico, l'anguilla, il luccio, il ghiozzo e il cavedano. Inoltre è segnalata la presenza di 15 specie che sono state introdotte nel fiume, tra cui il lucioperca, la trota arcobaleno e il persico sole. Nel 1992, per la prima volta dopo decine di anni, venivano catturati nel Reno salmoni sessualmente maturi (*Salmo salar*). Probabilmente liberati come uova o avannotti in alcuni tributari del Reno un anno prima o più, erano sopravvissuti alla migrazione verso il Mare del Nord. Si sono osservati occasionalmente perfino alcuni storioni (*Acipenser sturio*), che si ritenevano estinti nel fiume da più di 40 anni.

Il monitoraggio del fiume non è stato l'unico risultato positivo dell'incendio del deposito di Basilea. Gli Stati interessati dal bacino del Reno hanno varato un programma congiunto di azione con quattro obiettivi: la salvaguardia a lungo termine dell'acqua potabile, la decontaminazione dei sedimenti, il ristabilimento di specie pregiate di pesci (come il salmone) e la protezione del Mare del Nord.

Come primo passo in questo senso, nel 1989 è stato redatto un inventario di tutti gli scarichi di 30 diverse sostanze pericolose. Entro il 1995 questi scarichi hanno dovuto essere ridotti del 50 per cento o più. Inoltre migliori controlli impediscono o limitano l'inquinamento del fiume come conseguenza di incidenti industriali. Negli anni a venire, la realizzazione di strutture per agevolare la risalita dei salmoni o di altri pesci verso le loro zone di riproduzione e la tutela di questi habitat inizieranno a ripristinare l'intero ciclo vitale di questi animali.

Nel 1991, a una conferenza sugli interventi di regolazione dell'idrografia del Reno, il ministro olandese per i trasporti e i lavori pubblici, Hanja Maij-Weggen, ha auspicato che l'esperienza acquisita sul Reno venga applicata anche alla tutela dei fiumi Schelda e Mosa. Con la fine della guerra fredda, sono state istituite commissioni internazionali per bonificare sia l'Elba (che attraversa la Repubblica ceca, la Polonia e la Germania, per sfociare nel Mare del Nord) sia l'Oder, che costituisce parte dell'attuale frontiera fra Polonia e Germania. Perfino il Volga ha tratto beneficio dall'esperienza acquisita nel corso degli anni nel disinquinamento del Reno: le competenze sono state trasmesse dagli esperti tedeschi alle loro controparti russe in una recente serie di incontri. Per quanto riguarda invece il Danubio, la bonifica dovrà farsi attendere: i lavori sono stati ovviamente sospesi a causa della situazione di guerra nell'ex-Iugoslavia.

Tra i positivi avvenimenti che stanno mutando il volto dell'Europa, il disinquinamento del Reno è divenuto un esempio dei grandi risultati che possono essere conseguiti quando la cooperazione scientifica e la volontà politica di paesi diversi si uniscano nel perseguimento di un obiettivo comune.

KARL-GEERT MALLE si è recentemente ritirato dalla BASF di Ludwigshafen, in Germania. In quella società era impegnato nel settore della chimica inorganica e in varie unità di produzione, prima che gli fosse affidata la responsabilità del monitoraggio di tutte le acque reflue. Nel 1984 è stato a capo di progetti speciali di tutela ambientale. È lettore di chimica ecologica presso il Politecnico di Mannheim.

STIGLIANI WILLIAM M., JAFFÉ PETER R. e ANDERBERG STEFAN, *Heavy Metal Pollution in the Rhine Basin* in «Environmental Science and Technology», 27, n. 5, maggio 1993.

VAN DE KRAATS J. A. (a cura), *Rehabilitation of the River Rhine*, numero speciale di «Water Science and Technology», 29, n. 3, 1994.

Comunicazioni e sicurezza su Internet

La crittografia ci consente di autenticare l'identità dei nostri corrispondenti in rete: è il primo passo verso una comunicazione all'insegna della fiducia

di Thomas Beth

«Guardatevi dal lupo - disse la capra ai suoi capretti; - se riesce a entrare vi mangia con la pelle e tutto. Quel mascalzone spesso si traveste, ma voi lo riconoscerete subito dalla voce rauca e dai piedi neri.»

Da *Il lupo e i sette capretti*
dei fratelli Grimm

La saggia capra della fiaba tentava di proteggere i suoi capretti ricorrendo a quello che gli esperti di sicurezza informatica chiamerebbero meccanismo per il controllo dell'accesso: non si fa entrare nessuno che non abbia la voce melodiosa e le zampe bianche. In linea di principio questo metodo è molto efficace perché si basa sul controllo delle caratteristiche fisiche di quanti vengono autorizzati a entrare. Nella fiaba il suo fatale difetto è la scarsa informazione richiesta: distinguere una capra da un lupo è facile se si può vedere tutto il corpo, ma i capretti erano programmati solo per osservare la voce e il colore delle zampe.

Oggi si trasferiscono tante informazioni preziose e tanto denaro tramite calcolatore che i messaggi così scambiati costituiscono un obiettivo molto allettante per i criminali. Eppure, per quanto riguarda la protezione dei dati e delle trasmissioni, gli utenti sono addirittura meno prudenti dei capretti: infatti sperano di distinguere gli amici dai nemici in base a una semplice successione di simboli inviata sulla rete dai loro corrispondenti.

Il relativo anonimato che oggi caratterizza le reti e la crescente capacità delle macchine a esse collegate preoccupano i Governi, i quali prevedono una forte crescita della criminalità informatica. Molte nazioni reagiscono proponendo rimedi draconiani che potrebbero essere negativi quanto i mali che vorrebbero scongiurare. I miei colleghi e io riteniamo però di aver trovato una soluzione intermedia, che da una parte evita gli inconvenienti di un controllo esercitato dallo Stato sulle chiavi per la codifica delle informazioni e dall'altra previene i rischi di un cedimento totale alla criminalità organizzata. Per trovare questa soluzione ci siamo soltanto dovuti impegnare un po' di più.

Le comunicazioni informatiche richiedono sistemi di sicurezza che posseggano tre caratteristiche fondamentali: riservatezza, autenticazione e fiducia. Anche l'atto abituale e in apparenza semplicissimo di prelevare denaro con il bancomat comporta una comunicazione basata sulla fiducia. Oggi questo sistema funziona in modo strettamente unilaterale: la macchina si accerta che la persona che ha inserito la carta sia il legittimo proprietario richiedendo un codice segreto, mentre il titolare della carta non può far altro che sperare che la macchina non sia stata manomessa. Questo classico modello autoritario era forse adeguato in passato, ma oggi è troppo ottimistico supporre che nessuna delle macchine coinvolte in un processo di comunicazione sia stata manomessa.

Se i due attori di una comunicazione sono controllati da un ente comune, l'autenticazione e la riservatezza possono essere garantite dall'equivalente elettronico di una biglietteria centrale. È questo il principio su cui si basa il protocollo Kerberos del sistema Athena, realizzato al Massachusetts Institute of Technology (si veda l'articolo *La sicurezza nell'informatica distribuita* di Jeffrey I. Schiller in «Le Scienze» n. 317, gennaio 1995).

Michael Goodman

La catena di autenticazioni nel metodo proposto dall'autore si estende dalle autorità locali che attestano l'identità e l'onestà di un individuo, attraverso autorità regionali e nazionali, fino a quelle sovrannazionali (che vengono qui rappresentate con nomi e sigilli diversi), ciascuna delle quali garantisce per quelle sottoposte. Le firme digitali impediscono la manomissione: chiunque riconosca anche una sola firma della catena può essere sicuro che il documento firmato è valido.

Tuttavia sarebbe assurdo ricorrere a questo metodo per i milioni di utenti di Internet. Non solo costruire un server centrale così grande e farlo funzionare in continuazione è in pratica impossibile, ma una tale concentrazione di dati riservati incoraggerebbe anche le aggressioni criminali più audaci. Inoltre, sulle reti aperte al pubblico, l'uso di parole d'ordine segrete per verificare l'identità degli utenti ai terminali non garantisce la sicurezza in quanto esistono programmi, i cosiddetti *packet sniffer*, che consentono di registrare surrettiziamente parole d'ordine e nomi degli utenti per servirsene in seguito a scopo criminoso. Questi programmi «fiutapacchetti» sono stati al centro di decine di gravi effrazioni informatiche negli Stati Uniti e in Europa. L'utente di Internet non dovrebbe essere costretto a digitare una parola d'ordine o rivelare informazioni personali che qualcun altro potrebbe copiare: dovrebbe invece fornire risposte che dipendono dalla sua conoscenza di certi segreti, senza però essere obbligato a rivelarli.

Nel 1986 i miei colleghi e io dell'Istituto di informatica dell'Università di Karlsruhe cominciammo a interessarci di questo problema. Nonostante la decurtazione dei fondi che erano stati inizialmente stanziati per il progetto, siamo riusciti a ideare un sistema di sicurezza per le reti che abbiamo battezzato SELANE (Secure Local-Area Network). Il nome allude alla dea greca della luna, Selene, che si muove in cielo a metà strada tra i suoi fratelli, il Sole e l'Aurora, proprio come i due attori di una transazione elettronica, che dovrebbero trovarsi su un piede di parità.

SELANE è compatibile con quasi tutte le reti commerciali e universitarie. Abbiamo anche ideato una carta «intelligente» che può effettuare in tutta sicurezza i calcoli di cui ciascun utente ha bisogno. Oggi SELANE viene usato nella nostra università, dove garantisce un accesso sicuro alla rete dipartimentale.

La crittologia moderna si basa sul fatto che ogni testo digitale non è altro che una successione di bit, che può essere interpretata come un insieme di numeri. La cifratura si riduce quindi all'applicazione di un'opportuna funzione matematica, la quale trasforma una successione intelligibile di numeri in un guazzabuglio che può essere letto solo da chi conosca la funzione e la chiave giusta.

Il primo problema concernente la sicurezza delle reti è la riservatezza. Come fanno Alice e Bob (i nomi convenzionali dati dai crittografi a due corrispondenti generici) a scambiarsi in modo sicuro una successione privata di bit usando un canale soggetto a intercettazione? Come minimo essi devono potersi passare una chiave che possa essere usata per cifrare o decifrare i messaggi successivi. Negli anni settanta Martin E. Hellman della Stanford University e i suoi allievi Whitfield Diffie e Ralph Merkle idearono un metodo che consentiva ad Alice e Bob di costruire la stessa successione di bit senza inviare sul canale né i bit né le informazioni necessarie alla loro ricostruzione (*si veda la finestra in questa pagina*).

Hellman, Diffie e Merkle usarono le cosiddette funzioni unidirezionali, che sono facili da calcolare ma praticamente impossibili da invertire: il risultato che si ottiene applicando a un numero una funzione unidirezionale non fornisce alcuna indicazione sul numero stesso. La classe di funzioni unidirezionali da noi usata è quella delle funzioni esponenziali modulari. Esse hanno due importanti proprietà: in primo luogo sono commutative, cosicché applicandole più volte a una successione di numeri si ottiene un risultato che non dipende dall'ordine di applicazione; in secondo luogo sono omomorfe, nel senso che moltiplicando le versioni esponenziali di due numeri si ottiene la versione esponenziale della loro somma.

Per scambiare una chiave con Bob secondo il protocollo di Diffie-Hellman, Alice sceglie un numero pubblicamente noto, gli applica la propria funzione unidirezionale (elevandolo a una potenza segreta conosciuta solo da lei) e invia il risultato a Bob su un canale pubblico. Poiché l'esponenziale è una funzione unidirezionale, è impossibile che un intercettatore ricavi il numero segreto a partire dalla successione pubblica di bit e dalla sua versione esponenziale. All'altro capo, Bob applica il proprio esponente segreto allo stesso numero pubblicamente noto e invia il risultato ad Alice.

Dopo questo primo scambio, Alice e Bob applicano ciascuno la propria funzione unidirezionale al numero ricevuto dall'altro. Poiché la combinazione delle due funzioni fornisce lo stesso risultato qualunque sia l'ordine di esecuzione, entrambi si trovano ad avere la stessa successione di bit, che è nota solo a loro. A questo punto essi possono usare questa successione come «chiave» di una funzione in grado di cifrare e decifrare le informazioni che essi vogliono scambiarsi. Dai dati che possiede, Bob non può ricavare l'esponente segreto di Alice, e viceversa. Una terza persona che non conosca la chiave, consistente nelle funzioni segrete di Alice e di Bob, non è in grado di ricavarla nemmeno se ha spiato tutti gli scambi intercorsi tra i due.

Le funzioni unidirezionali danno scacco alle spie

Il metodo per lo scambio di chiavi dovuto a Whitfield Diffie e a Martin Hellman consente a due corrispondenti di comunicare con sicurezza su un canale non sicuro. Lo scambio si basa su un tipo di funzione unidirezionale (una trasformazione numerica facile da effettuare ma impossibile da invertire) chiamata esponenziale modulare. Per cifrare un messaggio, si eleva una costante (per esempio 3) all'esponente dato dal numero che rappresenta il messaggio in forma digitale e poi si considera il resto della divisione per un numero primo molto grande. Per cifrare il numero 66, per esempio, si potrebbe calcolare il resto di 3^{66} diviso, diciamo, per 127. (In realtà il numero primo è molto più grande, e ha circa 300 cifre.)

Bob e Alice applicano le loro funzioni esponenziali l'una dopo l'altra a una successione di bit nota (*in alto*); in un caso è Alice che esegue la propria operazione per prima, nell'altro è Bob. L'ordine non influisce sul risultato finale, ma la funzione esponenziale rimescola i bit in modo tale che un intruso non riesce a individuare né gli esponenti che Bob e Alice usano né la successione di bit che alla fine entrambi si ritrovano fra le mani, la quale può poi servire da chiave di codifica per le transazioni future.

Michael Goodman

Skidata Computer

Questo orologio crittografico, costruito in Austria dalla Skidata Computer, contiene un trasmettitore-ricevitore a portata limitata e un microcalcolatore.

Il secondo problema è l'autenticazione: Bob deve poter verificare che sia stata proprio Alice a mandargli il messaggio. Tuttavia non esiste un'autorità centrale che possa attestare l'identità di ciascun utente di Internet. Riflettendo su questo problema, ci è venuto in mente che già esiste un sistema per il controllo dell'accesso che ha caratteristiche analoghe e viene usato ogni giorno in tutto il mondo senza problemi: il passaporto. La fotografia e la firma sul passaporto rappresentano un legame con il titolare, legame che è ulteriormente rafforzato dall'indicazione ufficiale del paese di emissione nonché dal timbro e dalla firma dell'istituzione che ha rilasciato il documento. La caratteristica più importante è che ciascuno può verificare la validità di un passaporto senza interpellare l'organo che l'ha emesso.

Nel 1984 Taher ElGamal, che allora era alla Stanford University, ideò un metodo di firma digitale che poteva essere usato per verificare il mittente di un messaggio e per controllare che il contenuto della comunicazione non fosse stato alterato. Chiunque voglia firmare i propri documenti sceglie una volta per tutte una successione di bit, che mantiene segreta, e poi ne rende pubblica una versione trasformata mediante la funzione esponenziale; queste due successioni fungono rispettivamente da firma privata e da firma pubblica. Per firmare un dato documento si compiono i seguenti passi:

- Si genera un «timbro monouso» (l'equivalente digitale di un numero di serie).
- Si applica al timbro una funzione esponenziale unidirezionale per ricavarne una versione trasformata.
- Si imposta e si risolve un'equazione che collega i valori numerici del messaggio inviato, della successione personale segreta di bit, del timbro e della versione esponenziale di quest'ultimo.
- Si trasmette il messaggio.
- Si aggiunge in coda una firma consistente nel timbro trasformato e nella soluzione dell'equazione.

Chiunque conosca la firma pubblica del mittente (la versione della successione segreta trasformata mediante la funzione esponenziale) può verificare che i numeri della firma sono stati realmente generati a partire dalla successione privata e dal messaggio. Negli ultimi dieci anni sono state ideate numerose varianti dello schema originale di ElGamal.

Ispirandoci a questo procedimento a prova di manomissione, abbiamo ideato un metodo di emissione di chiavi sicure (SKIA) per ciascuna rete locale di calcolatori, che agisce come l'ente che rilascia i passaporti. Prima di assegnare il primo documento d'identità (DI), la SKIA adotta le proprie chiavi per la firma: una versione segreta e una versione pubblica, trasformata. Chiunque desideri controllare i DI emessi dalla SKIA conserva una copia della chiave pubblica, proprio come gli uffici per l'immigrazione di ogni paese conservano un esemplare di passaporto statunitense.

Per ogni persona e per ogni terminale o calcolatore della propria rete la SKIA emette un «lasciapassare» (un chip a prova di manomissione inserito in una carta di credito o in uno speciale orologio). Questo lasciapassare può essere usato in tutte le transazioni successive. Quando Alice chiede un DI alla SKIA, quest'ultima le fornisce un lasciapassare la cui memoria contiene un messaggio leggibile («Il possessore di questa carta, Alice Wunderkind, è professore di informatica all'Università di Karlsruhe.») e una firma di tipo ElGamal basata sul messaggio.

Per convincere Bob che il proprio DI è valido, Alice ordina alla propria carta con chip di fornirgli il messaggio e il timbro monouso trasformato ricavato dalla firma. Bob usa questi dati insieme con la chiave pubblica della SKIA per calcolare una versione trasformata del resto della firma, che il lasciapassare non rivela. Per sincerarsi che il DI sia valido, Bob può porre al lasciapassare una serie di domande alle quali esso può rispondere solo se contiene davvero la parte segreta della firma.

I miei colleghi Fritz Bauspiess, Christoph Günther e Hans-Joachim Knobloch e io abbiamo ideato un protocollo in cui autenticazione e verifica si fondono con il successivo scambio di chiavi. Questo protocollo può essere eseguito in una frazione di secondo dal chip di una carta intelligente. Se i loro DI sono a posto, dopo lo scambio iniziale i due partner posseggono una chiave comune per codificare le comunicazioni successive; se invece l'autenticazione non riesce, si trovano ad avere due sequenze di bit diverse e inservibili.

In linea di principio, questo metodo di autenticazione dipende dalla conoscenza e dalla fiducia di Bob nella SKIA che ha rilasciato il DI di Alice. Per esempio, chi volesse verificare i DI digitali dei dipendenti di un'università tedesca dovrebbe conoscere la firma della SKIA del centro di calcolo di ciascuna università.

Nel traffico internazionale di dati questo metodo è poco pratico, sicché le SKIA si debbono legittimare procurandosi un DI da una SKIA di livello superiore. Si potrebbe istituire un centro per la distribuzione di DI che servisse tutte le università tedesche. Questo centro garantirebbe l'affidabilità di ciascuna SKIA universitaria, la quale a sua volta garantirebbe le SKIA interne. Questo metodo si può estendere a un numero arbitrario di livelli. Per esempio un centro di distribuzione per la Germania può legittimarsi tramite il DI digitale di un centro di distribuzione europeo di DI, che a sua volta viene legittimato da un'organizzazione a livello mondiale. Per verificare un DI, basterebbe conoscere e fidarsi solo delle firme digitali di pochi enti di garanzia al massimo livello.

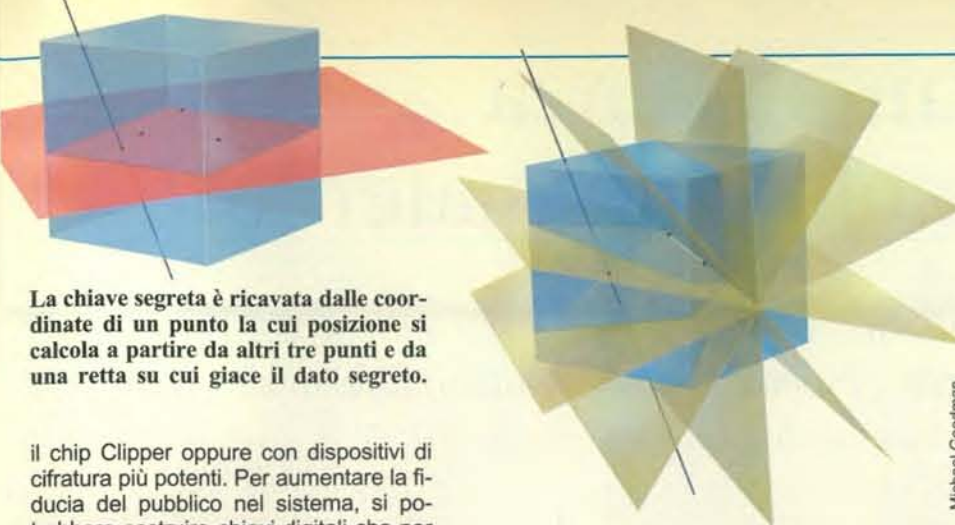
La stessa struttura gerarchica potrebbe servire anche per gli impiegati di una industria e per i membri di altre istituzioni. Si può sperare che in futuro i principi di SELANE possano consentire di trattare gli affari in rete con la stessa sicurezza che offrono i contatti personali.

Il protocollo di autenticazione si basa su una successione segreta di bit (nota solo all'autorità garante) e sull'applicazione di funzioni esponenziali. L'autorità rende pubblica solo un'immagine trasformata del proprio numero segreto, ma è comunque possibile verificare se ha davvero firmato un dato documento.

Quando l'intercettazione è necessaria

Le tecniche crittografiche che ho messo a punto con i miei colleghi potrebbero risolvere il conflitto sempre più acuto tra i privati, che vogliono mantenere segreti i loro messaggi, e le autorità giudiziarie, che vorrebbero essere in grado di decodificare eventuali prove di reati. Temendo che tra non molto le intercettazioni non forniscano altro che incomprensibili guazzabugli, il Governo degli Stati Uniti ha imposto limiti all'esportazione dei dispositivi di cifratura. Ha anche cominciato a promuovere un sistema telefonico «sicuro» che sfrutta un chip di cifratura, detto Clipper, le cui chiavi sarebbero depositate presso enti statali e fornite su richiesta alle autorità giudiziarie. I particolari di questo sistema sono segreti.

Tale prospettiva non ispira molta fiducia. In primo luogo non è detto che le chiavi possano essere custodite adeguatamente, specie quando siano coinvolte le autorità giudiziarie di più paesi. In secondo luogo gli estranei non hanno alcun mezzo per stabilire se vi siano altri metodi di decifrazione che non richiedano l'intervento della magistratura.

Viceversa, i metodi che abbiamo ideato per SELANE possono costituire la base di un sistema crittografico equo, che metterebbe sullo stesso piano gli utenti e gli intercettatori autorizzati. Esso fornirebbe uno strumento verificabile per lo scambio di chiavi e l'autenticazione che potrebbe funzionare con il chip Clipper oppure con dispositivi di cifratura più potenti. Per aumentare la fiducia del pubblico nel sistema, si potrebbero costruire chiavi digitali che per l'intercettazione richiedessero la collaborazione di più parti. I membri di una commissione di sorveglianza potrebbero possedere carte intelligenti con chip programmati in modo che per decifrare una particolare conversazione sia necessario l'assenso della maggioranza dei membri.

Per capire come si possa conseguire questo tipo di protezione è necessario considerare la successione di bit che costituisce una chiave non come un solo numero, ma come tre o più. Gustavus J. Simmons dei Sandia National Laboratories, per esempio, ha avuto l'idea di interpretare tre parti di una chiave segreta come le coordinate intere di un punto in uno spazio tridimensionale.

Tutte le sequenze numeriche segrete che possono essere usate sono scelte tra le coordinate di punti giacenti su una data retta, stabilita una volta per tutte (dato che sulla retta vi sono tantissimi punti, anche questo insieme «limitato» è abbastanza grande da risultare sicuro). Per suddividere le informazioni relative al punto segreto si sceglie un piano passante per il punto stesso e poi si selezionano a caso tre punti del piano. Questi punti possono essere usati per ricostruire il piano e calcolare la sua intersezione con la retta.

Ciascuno dei membri della commissione riceve le coordinate di due dei punti. Unendo le loro conoscenze, due membri possono individuare il punto segreto; grazie a SELANE, tuttavia, essi sono anche sicuri di aver ricevuto coordinate precise senza dover trovare effettivamente il dato segreto (e quindi compromettere la chiave relativa). Se essi forniscono ai colleghi versioni dei loro punti trasformate mediante la funzione esponenziale, tra questi punti e l'immagine trasformata della retta è valida la stessa relazione che vige tra i punti reali e la retta su cui giace il punto segreto.

Questo principio può essere generalizzato a commissioni con un numero arbitrario di membri e con sottoinsiemi autorizzati arbitrari. Una responsabilità suddivisa in questo modo renderebbe anche molto più difficile ogni tentativo di infrangere la segretezza con la violenza, il ricatto o la corruzione. Credo che il mondo degli affari accoglierà bene questo sistema, in particolare come alternativa al sistema basato sulla custodia delle chiavi da parte del Governo. D'altra parte i Governi potrebbero salutarlo come un'alternativa alla continua diffusione di metodi di crittografia forti e non regolati, diffusione che è in atto proprio in questo momento.

La chiave segreta è ricavata dalle coordinate di un punto la cui posizione si calcola a partire da altri tre punti e da una retta su cui giace il dato segreto.

L'informazione relativa ai tre punti può essere suddivisa tra più persone in modo che nessuna possa risalire da sola al punto segreto, perché per i due punti assegnati a ciascuna persona passa un numero infinito di piani.

Michael Goodman

THOMAS BETH è direttore dell'European Institute for System Security, di cui è stato uno dei fondatori nel 1988, nonché professore di Scienza dei calcolatori all'Università di Karlsruhe.

EIGAMAL TAHER, *A Public Key Cryptosystem and a Signature Scheme Based on Discrete Logarithms* in «IEEE Transactions on Information Theory», 31, n. 4, luglio 1985.

BETH T., *Efficient Zero-Knowledge Identification Scheme for Smart Cards* in «Advances in Cryptology: EUROCRYPT '88», a cura di Christoph Günther, Springer-Verlag, 1988.

SIMMONS GUSTAVUS J., *Contemporary Cryptology: The Science of Information Integrity*, IEEE Press, 1992.

BETH T., FRISCH M. e SIMMONS G. J. (a cura), *Public-Key Cryptography: State of the Art and Future Directions*, Springer-Verlag, 1992.

BETH T., *Keeping Secrets a Personal Matter or the Exponential Security System* in *Cryptography and Coding III*, a cura di M. J. Ganley, Oxford University Press, 1993.

DANISCH H., *RFC 1824: The Exponential Security System TESS* in European Institute for System Security World Wide Web, su http://avalon.ira.uka.de/eiss/indexe.html.

L'importanza dell'allattamento materno

Solo i neonati allattati al seno ricevono gli anticorpi e le cellule del sistema immunitario in grado di difenderli efficacemente dalle infezioni

di Jack Newman

Da molto tempo i medici sanno che i lattanti alimentati al seno contraggono un minor numero di infezioni rispetto a quelli alimentati artificialmente. Ma fino a pochi anni fa prevaleva l'opinione che il miglior stato di salute fosse dovuto al fatto che il latte succhiato direttamente dal seno era privo di batteri, mentre il latte artificiale, dovendo venire mescolato con acqua e versato nel biberon, poteva contaminarsi con facilità. Si è tuttavia osservato che anche i lattanti alimentati con preparati sterilizzati risultano colpiti con maggiore frequenza da meningiti e da infezioni intestinali, dell'orecchio, delle vie respiratorie e urinarie rispetto ai bambini alimentati al seno.

È evidente, dunque, che il latte materno contribuisce attivamente a tenere lontane le malattie in vari modi. Questa difesa è particolarmente importante nei primi mesi di vita, quando il bambino non è ancora in grado di sviluppare una risposta immunitaria efficace per fronteggiare l'attacco di organismi estranei. L'UNICEF e l'Organizzazione mondiale della sanità concordano nel raccomandare l'allattamento al seno fino ai due anni e oltre, anche se ciò risulta per lo più impraticabile nei paesi industrializzati. In effetti, le difese immunitarie infantili raggiungono la massima efficacia solo all'età di circa cinque anni.

Tutti noi riceviamo una certa copertura immunitaria già prima di nascere. Durante la gravidanza, la madre trasmette anticorpi al feto attraverso la placenta. Queste proteine circolano nel sangue del bambino per settimane e mesi anche dopo la nascita, neutralizzando gli agenti patogeni o marcandoli perché siano successivamente distrutti dai fagociti, le cellule del sistema immunitario che ingeriscono e demoliscono i batteri, i virus e i detriti cellulari. Ma i bambini alimentati al seno ricevono un'ulteriore protezione dovuta ad anticorpi, altre proteine e cellule immunitarie contenuti nel latte materno.

Una volta ingerite, queste molecole e cellule contribuiscono a impedire l'ingresso dei microrganismi nei tessuti corporei. Alcune molecole si legano ai microrganismi presenti nel lume dell'apparato gastrointestinale impedendo che essi aderiscano alla mucosa e riescano ad attraversarla. Altre molecole riducono la disponibilità di particolari sostanze minerali e di vitamine senza le quali i batteri non possono sopravvivere nell'intestino del neonato. Tra le cellule presenti nel latte umano ve ne sono alcune che attaccano direttamente gli agenti patogeni fagocitandoli, mentre altre rafforzano le difese immunitarie del neonato.

Gli anticorpi del latte umano

Gli anticorpi, o immunoglobuline, si presentano in cinque forme fondamentali denominate IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Tutti i tipi sono stati trovati nel latte umano, ma il tipo di gran lunga più abbondante è l'IgA e in particolare quella sua forma nota come IgA secretiva, la quale si trova in grandi quantità in tutto l'intestino e nell'apparato respiratorio degli adulti. Questo tipo di anticorpo è costituito da due molecole congiunte di IgA e da una componente secretiva, che sembra fungere da scudo protettivo per impedire che le molecole anticorpali siano degradate dagli acidi e dagli enzimi digestivi presenti nello stomaco e nell'intestino. I lattanti nutriti artificialmente hanno pochi mezzi per combattere gli agenti patogeni ingeriti fino a quando non cominciano essi stessi a produrre l'IgA secretiva, il che spesso avviene parecchie settimane o addirittura mesi dopo la nascita.

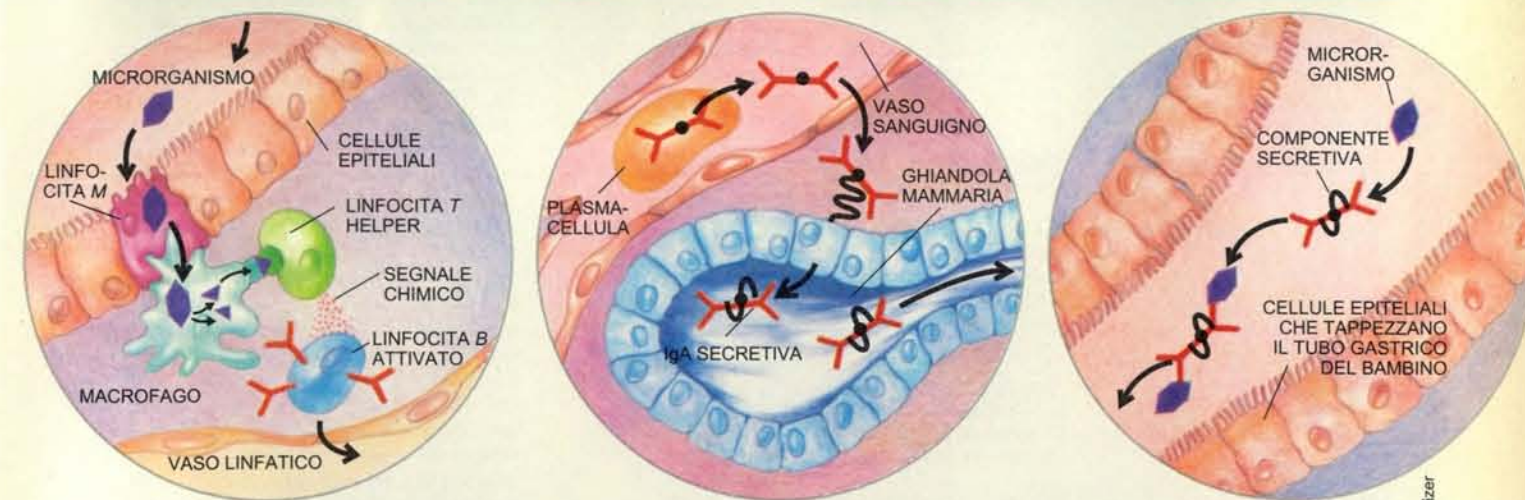
Le molecole di IgA secretiva, trasmesse al lattante, sono utili sotto parecchi punti di vista. Prima di tutto, l'insieme di anticorpi trasmessi al bambino è mirato a combattere gli agenti patogeni che si trovano nel suo ambiente di vita. La madre sintetizza gli anticorpi quando ingerisce, inala o viene comunque in contatto con un agente patogeno. Ogni anticorpo prodotto è specifico per quell'agente, cioè si lega a un'unica proteina, o antigene, presente su quell'agente e non perderà tempo ad attaccare sostanze prive di importanza. Dato che gli anticorpi prodotti dalla madre sono efficaci solo contro gli agenti patogeni presenti nel suo ambiente, il neonato riceve la protezione di cui ha più bisogno, quella contro quegli agenti infettivi che ha maggiore probabilità di incontrare nelle prime settimane di vita.

In secondo luogo, gli anticorpi trasmessi al bambino ignorano i batteri utili, normalmente presenti nell'intestino. Questa flora intestinale serve a bloccare lo sviluppo dei microrganismi nocivi, fornendo così un'ulteriore misura di difesa. Non si sa ancora come faccia il sistema immunitario materno a produrre solo gli anticorpi necessari, ma, qualunque sia il processo, esso favorisce l'insediamento di «batteri buoni» nell'intestino del bambino.

Le molecole di IgA secretiva difendono ulteriormente il neonato nel senso che, a differenza della maggior parte degli altri anticorpi, evitano la malattia senza provocare infiammazione, il fenomeno attraverso cui varie sostanze distruggono i microrganismi danneggiando però il tessuto sano. Nell'intestino in via di sviluppo, la mucosa è estremamente delicata e un sovrappiù di prodotti dell'infiammazione può provocare un considerevole danno.

L'IgA secretiva protegge probabilmente anche mucose diverse da quelle

La balia, di Alfred-Philippe Roll. Giraudon/Art Resource, per gentile concessione del Musée des Beaux-Arts, Lille

Dana Burns-Pizer

Una puerpera può sintetizzare molecole di anticorpi, le IgA secretive, che si riversano nel latte e partecipano alla protezione del bambino nutrito al seno dagli agenti patogeni presenti nell'ambiente. Nel disegno a sinistra un microrganismo viene catturato dai linfociti *M* (materni), cellule specializzate del rivestimento epiteliale del tubo digerente, e trasferito ai macrofagi, cellule del sistema immunitario. Questi distruggono l'agente patogeno e ne esibiscono frammenti (antigeni) ad altre cellule del sistema immunitario, i linfociti *T* helper, i quali secernono sostanze che attivano altre cellule immunitarie, i linfociti *B*. Questi maturano, trasformandosi in plasmacellule che vanno nei tessuti epiteliali della ghiandola mammaria, liberando gli anticorpi (*al centro*). Una parte passa nel latte ed è ingerita dal bambino. Nel tubo digerente del neonato (*a destra*) gli anticorpi, protetti contro la demolizione da una componente secretiva, impediscono ai microrganismi di attraversare la parete intestinale.

Riepilogo dei benefici che l'allattamento al seno offre sotto il profilo immunitario

Componenti	Attività
Cellule di origine ematica	
Linfociti *B*	Danno origine ad anticorpi diretti contro microrganismi specifici.
Macrofagi	Uccidono i microrganismi direttamente nell'intestino del neonato, producono il lisozima e attivano altri componenti del sistema immunitario.
Neutrofili	Possono comportarsi come fagociti, ingerendo i batteri presenti nel sistema digerente del neonato.
Linfociti *T*	Uccidono direttamente le cellule invase dai microrganismi, oppure inviano messaggi chimici per mobilitare altre difese. Proliferano in presenza di organismi patogeni. Sintetizzano composti che possono rinforzare la risposta immunitaria.
Molecole	
Anticorpi della classe dell'IgA secretiva	Si legano ai microrganismi presenti nel tubo digerente del neonato impedendo loro di attraversare la parete intestinale e di invadere i tessuti corporei.
Proteina che si lega alla vitamina B_{12}	Riduce la disponibilità di vitamina B_{12} che favorisce la proliferazione dei batteri.
Fattore bifidus	Promuove lo sviluppo di *Lactobacillus bifidus*, un batterio innocuo presente nell'intestino dei bambini. Lo sviluppo di agenti non patogeni come questo contribuisce a eliminare le varietà pericolose.
Acidi grassi	Demoliscono le membrane di rivestimento di certi virus, annientandoli.
Fibronectina	Fa aumentare l'attività antimicrobica dei macrofagi; partecipa alla riparazione dei tessuti danneggiati dalle reazioni immunitarie avvenute nell'intestino del neonato.
Interferone gamma	Potenzia l'attività antimicrobica delle cellule del sistema immunitario.
Ormoni e fattori di crescita	Favoriscono la maturazione del tubo digerente del neonato. Quando le mucose di rivestimento dell'intestino - inizialmente discontinue - si saldano tra loro, il bambino diventa meno vulnerabile ai microrganismi.
Lattoferrina	Si lega al ferro, un elemento di cui molti batteri hanno bisogno per sopravvivere. Riducendo la quantità di ferro disponibile impedisce lo sviluppo di agenti patogeni.
Lisozima	Uccide i batteri distruggendone le pareti cellulari.
Mucine	Rivestono batteri e virus impedendo loro di aderire alle mucose.
Oligosaccaridi	Si legano ai microrganismi impedendo loro di entrare in contatto con le mucose.

che rivestono l'intestino. In molti paesi, particolarmente in Medio Oriente, nel Nord Africa e nella parte occidentale del continente sudamericano, le donne curano con il loro latte le infezioni degli occhi dei bambini. Non so se questo rimedio sia mai stato sottoposto a valutazione scientifica, ma è verosimile che esso funzioni, almeno in qualche caso, altrimenti la pratica sarebbe scomparsa.

Uno stuolo di molecole utili

Parecchie molecole presenti nel latte umano, a parte l'IgA secretiva, impediscono ai microrganismi di attaccare le mucose. Gli oligosaccaridi, che sono semplici catene di zuccheri, contengono spesso dominî che assomigliano ai siti di legame mediante i quali i batteri riescono a penetrare nelle cellule che tappezzano il canale intestinale. Così essi possono intercettare i batteri, formando complessi innocui che il bambino elimina. Inoltre, il latte umano contiene mucine, grosse molecole costituite da una grande varietà di proteine e carboidrati, anch'esse in grado di aderire a batteri e virus, eliminandoli dall'organismo.

Le molecole presenti nel latte hanno altre importanti funzioni. Per esempio, ogni molecola di lattoferrina può legarsi a due atomi di ferro. Dato che molti batteri patogeni prosperano in presenza di questo elemento, la lattoferrina ne blocca la crescita rendendo il ferro non disponibile. Essa è particolarmente efficiente nel rallentare la proliferazione di organismi come *Staphylococcus aureus* particolarmente patogeni nella prima infanzia. La lattoferrina interrompe anche il processo con cui i batteri demoliscono i carboidrati, limitandone ulteriormente lo sviluppo. Analogamente, la proteina che si lega alla vitamina B_{12} priva i microrganismi di tale fattore di crescita.

Il fattore bifidus promuove lo sviluppo di un organismo utile, il *Lactobacillus bifidus*. Acidi grassi liberi, presenti nel latte, possono danneggiare le membrane di rivestimento di certi virus, per esempio quello della varicella, costituiti da pacchetti di materiale genetico racchiusi in involucri (o capsidi) di natura proteica. L'interferone, che si trova particolarmente nel colostro, il latte giallastro che la madre produce nei giorni successivi al parto, ha anch'esso una notevole attività antivirale. Tra l'altro la fibronectina, presente in grandi quantità nel colostro, può rendere certi fagociti più aggressivi, consentendo loro di distruggere i microrganismi anche non marcati da un anticorpo. Come la IgA secretiva, la fibronectina tende a sopprimere l'infiammazione; sembra, inoltre, che contribuisca a riparare i tessuti danneggiati dall'infiammazione stessa.

Le difese cellulari

Oltre alle molecole che svolgono una funzione di difesa, anche le cellule del sistema immunitario sono abbondanti nel latte umano. Esse consistono in globuli bianchi, o leucociti, che combattono le infezioni e attivano altri meccanismi di difesa e che si trovano in maggiore quantità nel colostro. Per la maggior parte si tratta di neutrofili, un tipo di fagociti che normalmente si trova nel circolo sanguigno. Alcuni dati fanno pensare che essi continuino a svolgere attività fagocitaria nell'intestino del neonato. Sono, però, meno aggressivi dei neutrofili presenti nel sangue e scompaiono dal latte materno sei settimane dopo il parto. Forse svolgono qualche altra funzione, per esempio quella di proteggere il seno dalle infezioni.

Il secondo tipo di leucociti più comuni nel latte è costituito dai macrofagi, che svolgono un'attività fagocitaria come i neutrofili e assolvono numerose altre funzioni protettive. I macrofagi costituiscono fino al 40 per cento di tutti i leucociti presenti nel colostro. Sono molto più attivi dei neutrofili e, secondo quello che emerge da recenti esperimenti, sarebbero anche più mobili dei loro corrispondenti nel sangue. Oltre a svolgere attività fagocitaria, i macrofagi nel latte materno sintetizzano il lisozima, facendo aumentare la sua concentrazione nell'apparato gastrointestinale del bambino. Il lisozima è un enzima che elimina i batteri distruggendone le pareti cellulari.

I macrofagi presenti nel tubo digerente possono, inoltre, stimolare i linfociti a entrare in azione contro gli invasori. Il restante 10 per cento di globuli bianchi contenuti nel latte è costituito da linfociti. Di essi, circa il 20 per cento sono linfociti *B*, che danno origine agli anticorpi; gli altri sono linfociti *T*, che uccidono direttamente le cellule infettate oppure inviano messaggi chimici che fanno entrare in azione altri componenti del sistema immunitario. Sembra che i linfociti presenti nel latte si comportino diversamente da quelli presenti nel sangue. Per esempio, i primi proliferano in presenza di *Escherichia coli*, un batterio che può mettere a serio repentaglio la vita dei bambini, ma reagiscono molto meno dei linfociti presenti nel sangue nei confronti degli agenti che rappresentano un minor rischio. I linfociti del latte producono anche molte sostanze, tra cui l'interferone gamma, il fattore di inibizione della migrazione e il fattore di chemiotassi verso i monociti, che possono rafforzare la risposta immunitaria del neonato.

SINGOLA UNITÀ IgA

COMPONENTE SECRETIVA

CATENA J

DOMINIO DI LEGAME CON L'ANTIGENE

Dana Burns-Pizer; fonte: Jiri Mestecky

L'immunoglobulina A (IgA), un anticorpo secretivo qui rappresentato schematicamente, è composto da due molecole tenute assieme da un frammento proteico, la catena J. L'elemento secretivo (*in blu*) si avvolge attorno alle due molecole. Gli ovali rappresentano i dominî funzionali. Ciascuno dei quattro bracci contiene un dominio specifico per il legame con l'antigene.

Altri benefici

Parecchi studi indicano che alcuni fattori presenti nel latte umano possono indurre il sistema immunitario di un neonato a maturare più rapidamente di quello di un neonato alimentato artificialmente. Per esempio, i bambini allattati al seno rispondono alle vaccinazioni producendo quantità più elevate di anticorpi. Inoltre, certi ormoni presenti nel latte (come il cortisolo) e proteine più piccole (tra cui il fattore di crescita dell'epidermide, il fattore di crescita della cellula nervosa, il fattore di crescita insulinosimile e la somatomedina C) intervengono chiudendo le falle nella mucosa di rivestimento intestinale e rendendola relativamente impermeabile ai batteri patogeni indesiderati e ad altri agenti potenzialmente dannosi. In effetti, studi compiuti su animali hanno dimostrato che lo sviluppo postnatale dell'intestino avviene più velocemente nei soggetti alimentati con il latte materno. Questo sviluppo è ancora più rapido quando il piccolo riceve il colostro, che contiene le concentrazioni più elevate del fattore di crescita dell'epidermide.

Altri composti di natura ignota, presenti nel latte umano, devono stimolare la produzione di IgA secretiva, di lattoferrina e di lisozima. Queste tre molecole si trovano in quantità superiori nell'urina dei bambini allattati al seno che non nell'urina di quelli alimentati artificialmente. Ma, non potendo venire assorbiti direttamente dal latte materno nell'intestino, sembrerebbe che siano prodotti nelle vie urinarie. In altre parole, l'allattamento al seno indurrebbe un'immunità locale in queste vie.

A sostegno di quest'idea, studi clinici recenti hanno dimostrato che i bambini allattati naturalmente corrono un minor rischio di essere colpiti da infezioni delle vie urinarie. Infine, alcuni dati suggeriscono che un fattore ancora sconosciuto, presente nel latte umano, può indurre i neonati alimentati al seno a produrre in proprio una maggiore quantità di fibronectina rispetto ai bambini alimentati artificialmente.

Tutto considerato, il latte materno è davvero un liquido dalle proprietà affascinanti che rappresenta per il neonato molto di più che un semplice alimento: lo protegge dalle infezioni fino a quando non sarà in grado di difendersi con le proprie forze.

JACK NEWMAN ha fondato nel 1984 una clinica per l'allattamento al seno presso l'Hospital for Sick Children di Toronto, e ne è il direttore. Più recentemente ha istituito centri analoghi presso il Doctors Hospital e il St. Michael's Hospital, nella stessa città. Newman si è laureato nel 1970 all'Università di Toronto, dove è assistente. In veste di consulente dell'UNICEF ha collaborato con medici e pediatri, particolarmente nei continenti africano e sud-americano.

SLADE H. B. e SCHWARTZ S. A., *Mucosal Immunity: The Immunology of Breast Milk* in «Journal of Allergy and Clinical Immunology», 80, n. 3, settembre 1987.

MESTECKY J. e altri (a cura), *Immunology of Milk and the Neonate*, Plenum Press, 1991.

CUNNINGHAM ALLAN S., *Breastfeeding and Health in the 1980's: A Global Epidemiologic Review* in «Journal of Pediatrics», 118, n. 5, maggio 1991.

GOLDMAN A. S., *The Immune System of Human Milk: Antimicrobial, Antiinflammatory and Immunomodulating Properties* in «Pediatric Infectious Disease Journal», 12, n. 8, agosto 1993.

LAWRENCE RUTH A., *Host-Resistance Factors and Immunologic Significance of Human Milk* in *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, Mosby Year Book, 1994.

I taccuini di laboratorio di Thomas Edison

Testimonianze immediate delle sue intuizioni, essi rivelano un'infinità di dettagli affascinanti sull'attività del celebre inventore

di Neil Baldwin

Poco più che ventenne, Thomas Alva Edison (1847-1931) si ripromise di «tenere una documentazione completa» della propria carriera. E mantenne la parola, come dimostra l'impressionante schiera di oltre 3500 taccuini raccolti negli archivi del laboratorio-officina dell'inventore, all'Edison National Historic Site di West Orange (New Jersey).

Questi affascinanti documenti rivelano ben più che la semplice genesi degli oltre 1000 brevetti concessi a Edison e ai suoi collaboratori per dispositivi che ormai sono parte integrante della nostra cultura materiale, come la lampada a incandescenza, il fonografo e la cinecamera. In realtà, la grande maggioranza delle sue idee non giunse mai alla realizzazione, ma Edison traeva un'intensa soddisfazione dai suoi schizzi e dalle sue note come rappresentazioni di processi mentali allo stato puro, di intuizioni del tutto spontanee; si può veramente dire che egli scrivesse per scoprire che cosa stava pensando.

Nel XIX secolo l'invenzione era considerata un'arte. Nel caso di Edison, il percorso dallo schizzo all'oggetto reale era segnato da un'immaginazione vivissima. Come compensazione per la perdita progressiva dell'udito iniziata nell'infanzia, Edison era in grado - come mostrano le illustrazioni scelte per questo articolo - di pensare in termini straordinariamente «visivi», oltre a essere molto abile nel disegno. Le idee scaturivano in lui rapidamente, chiaramente e incessantemente. I suoi taccuini rivelano una sensibilità multiforme che smentisce totalmente il mito, caro a molti, di Edison come un campagnolo rozzo e ignorante. Con sorpresa ci troviamo via via di fronte all'industriale che afferma concretamente le proprie intenzioni; alla mente complessa capace di concepire fin dall'inizio un meccanismo compiuto; al visionario dai sogni sfrenati; al capitalista attento al mercato; e, infine, allo straordinario ottantenne che, relegato a letto dalla malattia, riusciva ancora a pensare a nuove possibilità tecnologiche.

Considerati nella loro magnificenza grezza ed enciclopedica, i taccuini di laboratorio di Edison ci rimandano alle radici pionieristiche della moderna ricerca e sviluppo, sorte dalla mente di un uomo pieno di determinazione.

L'inventore al lavoro nel suo studio.

Edison era famoso per la sua capacità di fare un sonnellino ovunque gli capitasse: in questo caso, lo si vede assopito su un bancone del suo laboratorio.

18 Printing Machine,

The object of this invention is to print rapidly in roman letters upon a a continuous strip of paper,
B is the type wheel p is the shaft running between centers, & through the bed of the Engine, C is the Engine revolving Armature x y the Engine break spg F the Battery
This armature C revolves with tremendous rapidity & Carries the Shaft p and type Wheel B with it by friction, and when the shaft is arrested by the depression of the Key A & arm L and the pin K the armature keep right on revolving and when the key A is raised the Shaft is free and the friction of C grabs the Shaft P & Carries it forward
A represents the Key of which there are 30 more or less, These Keys are arranged around in a Circle and have a Connection ring of which H, is a part and shows the operation This ring is Connected with one End of the Battery to the printing Magnet M & thence to Keys So that when any Key is depressed the

Macchina per la stampa, 27 gennaio 1872

Fin dagli anni dell'adolescenza, durante i quali lavorò come telegrafista itinerante nel turno di notte presso le piccole stazioni ferroviarie del suo Midwest natale, Edison fu ossessionato dall'idea di migliorare la tecnologia delle comunicazioni. In molti casi i componenti di una delle sue macchine discendevano direttamente da quelli di un'invenzione precedente; il telegrafo, in particolare, fu un importante punto di partenza per molte delle sue idee. Il prototipo di macchina scrivente qui mostrato fu un naturale corollario dei precedenti lavori dell'inventore sulle stampanti telegrafiche ed è un ottimo esempio della precisione di Edison: nella prima riga viene espresso chiaramente l'«oggetto dell'invenzione», delimitando quindi il campo d'azione prima di passare a identificare la serie di meccanismi interni in esauriente dettaglio, lettera per lettera, nel tentativo di rendere la richiesta di brevetto un documento impeccabile che non potesse essere imitato.

Sensibile elettromotografo,
3 agosto 1876

Sempre nel tentativo di superare i metodi telegrafici convenzionali, questa macchina eliminava la necessità di imprimere i forellini rappresentanti punti e linee in un lungo nastro di carta. Essa impiegava invece carta preparata chimicamente capace di ricevere e registrare impulsi elettrici forniti da uno stilo. Questo era sospeso nel centro di un grande contenitore cilindrico, sopra un rocchetto di nastro fissato a un ingranaggio posto orizzontalmente. Su invito del suo amico George Frederick Barker, professore di fisica all'Università della Pennsylvania e direttore del «Journal of the Franklin Institute», Edison aveva presentato una versione precedente dell'elettromotografo a una riunione della National Academy of Sciences a Washington. Questa invenzione fu pubblicata per la prima volta in «Scientific American», nel fascicolo del 5 settembre 1874.

Telefonia con la luce per mezzo del tasimetro,
5 aprile 1881

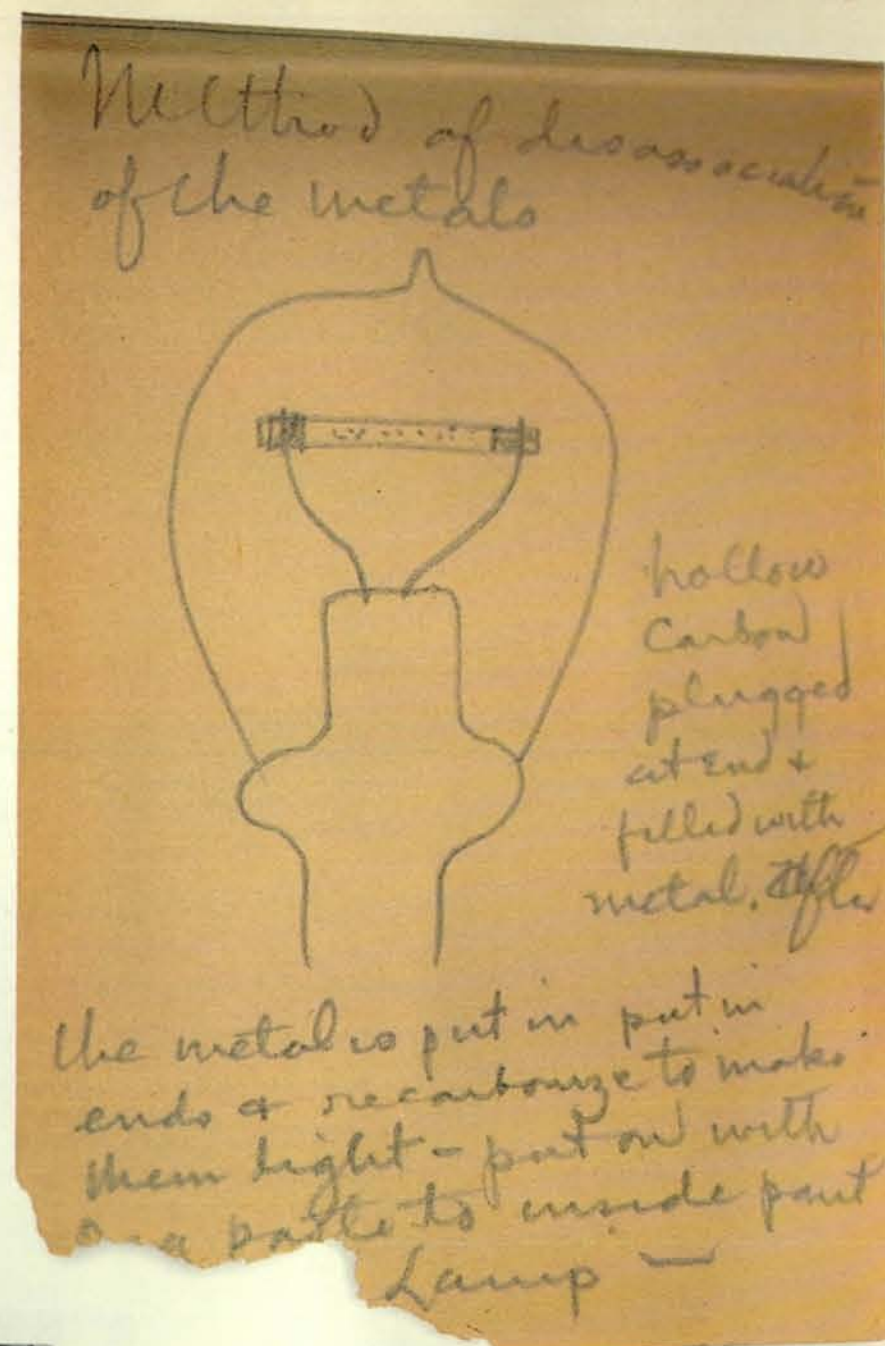
Come dimostra questo bizzarro disegno (per una macchina che non divenne mai realtà), Edison era perfettamente capace di trascurare la logica dell'evoluzione da una invenzione a un'altra. Il tasimetro era uno strumento basato su un termometro che Edison ideò per misurare quantitativamente il calore emesso dalla corona solare durante l'eclissi totale del 29 luglio 1878. Il componente più importante del tasimetro era un «pulsante» di carbonio compresso che si espandeva e si contraeva in risposta a minuscole variazioni di temperatura. Edison impiegò questo stesso pulsante di carbonio nel suo trasmettitore telefonico (un perfezionamento del progetto di Alexander Graham Bell) in quanto era ugualmente sensibile alla pressione delle onde sonore. Qui immaginò fantasiosamente di «sposare» le due invenzioni, anche se non aveva idea di come si potessero trasmettere segnali telefonici con la luce.

Sistema per misurare il consumo di corrente,
16 maggio 1881

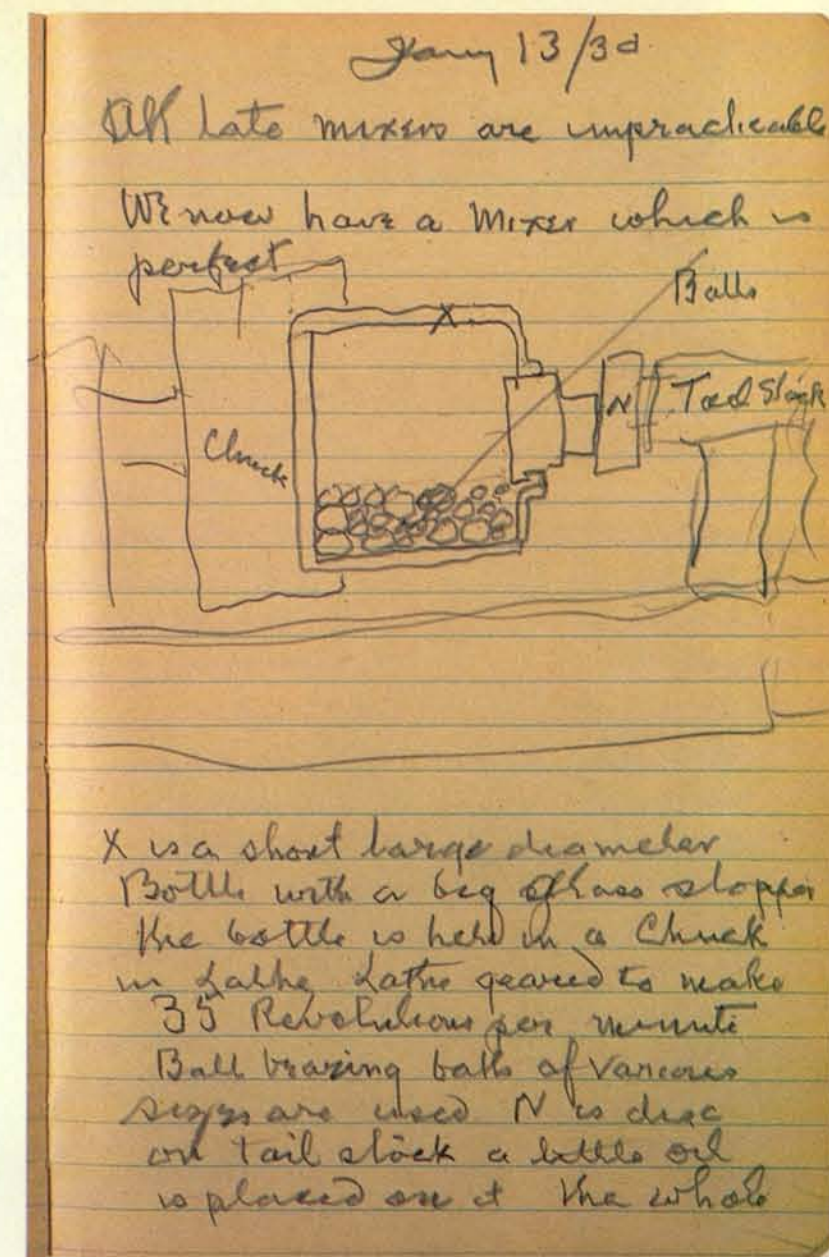
Prima di lanciare la sua «campagna napoleonica» contro le antiquate lampade a gas e in favore dell'illuminazione di case e uffici con il suo nuovo bulbo a incandescenza, Edison lavorò a un metodo affidabile per misurare il consumo di corrente elettrica. Un anno dopo la realizzazione di questo disegno, egli riuscì nel suo intento. Il progetto comprendeva anche l'istruzione che «l'intero apparecchio doveva essere tenuto in un contenitore chiuso» per sfuggire al gelo. Nel misuratore elettrolitico lastre di zinco parallele erano, come si vede qui, immerse in una soluzione di solfato di zinco. Attraverso un cavo d'argento, una piccola quantità della corrente che entrava in ciascuna casa o ufficio era deviata attraverso il misuratore a forma di bottiglia, in modo che lo zinco della soluzione si depositasse sulle lastre e potesse essere misurato mensilmente. La quantità di corrente consumata era valutata in base all'aumento del peso delle lastre. Questo dispositivo di misurazione venne usato per circa un decennio prima di essere sostituito dal modello attuale che si basa sul moto, indotto elettromagneticamente, di un rotore.

Insieme con la sua «squadra dell'insonnia» di assistenti di laboratorio, Edison si concede una sosta. Era solito mangiare moderatamente, ritenendo che piccoli e occasionali spuntini fossero più salutari per l'apparato digerente.

Rapido schizzo di lampada elettrica a bulbo, 16 agosto 1888

Con il successo dell'illuminazione elettrica a New York venne la proliferazione di interi «sistemi Edison», commercializzati in tutti gli Stati Uniti e in Europa, e la concomitante fondazione della Edison Electric Lamp Company nel New Jersey, prima a Menlo Park e poi a Harrison, per la produzione in serie della lampada a bulbo. Francis R. Upton fu incaricato di dirigere questa iniziativa imprenditoriale e di promuovere la lampada a bulbo per trasformarla da curiosità di laboratorio a prodotto di ampio consumo. Egli aveva compiuto gli studi al Bowdoin College e alla Princeton University, specializzandosi poi all'Università di Berlino con il grande matematico e fisico Hermann von Helmholtz. Edison affidava costantemente suggerimenti e schizzi delle sue «intuizioni» a Upton e collaboratori perché introducessero miglioramenti nella composizione dell'essenziale filamento a incandescenza della lampada; un esempio è questo schematico disegno tratto dall'onnipresente taccuino tascabile dell'inventore.

Verso la fine degli anni venti Edison svolse esperimenti sulla gomma naturale nel suo laboratorio a Fort Myers in Florida; qui è ritratto mentre copia nel suo diario di laboratorio gli appunti del taccuino tascabile che usava sul campo.

Metodo di raffinazione della gomma; il latice greggio di erba pagana (o verga d'oro) viene fatto passare fra cuscinetti a sfere d'acciaio in una grande bottiglia di vetro che ruota su un tornio, 13 gennaio 1930

Questa pagina è tratta dall'ultimo taccuino di laboratorio degli archivi di West Orange che sia stato scritto interamente da Edison, 20 mesi prima della sua morte (i taccuini successivi sono di mano dei suoi assistenti). Qui il disegno e il testo sono stati eseguiti con una delle caratteristiche matite tozze e spuntate che Edison preferiva perché resistevano alla forte pressione da lui esercitata nello scrivere. Nella vecchiaia la sua mano divenne tremula, ma la deliberata indicazione delle parti della macchina e la chiara intenzione di produrre un prototipo e verificarne il funzionamento rimandano ai primi progetti di telegrafo degli anni successivi al 1870, con i componenti indicati da lettere dell'alfabeto, e indicano quanto Edison fosse rimasto fedele alla sua metodologia. Negli ultimi anni di vita l'inventore si dedicò totalmente alla ricerca di una fonte naturale di gomma e a questo fine creò una vasta piantagione di verga aurea (una composita del genere *Solidago*) nella sua tenuta di Fort Myers, in Florida. Dal latice raffinato della pianta Harvey Firestone, un amico di Edison, preparò una serie di pneumatici per la Ford Model-T dell'inventore.

NEIL BALDWIN si è laureato in letteratura americana moderna alla State University of New York a Buffalo nel 1973; attualmente ricopre il ruolo di direttore esecutivo della National Book Foundation di New York, un'istituzione che promuove attività letterarie in tutti gli Stati Uniti. È autore di tre biografie, fra cui una di Thomas Edison, *Edison: Inventing the Century*, pubblicata nel 1995 da Hyperion.

VANDERBILT BYRON M., *Thomas Edison, Chemist*, American Chemical Society, 1971.

GABLER EDWIN, *The American Telegrapher: A Social History, 1860-1900*, Rutgers University Press, 1988.

HUGHES THOMAS P., *American Genesis: A Century of Invention and Technological Enthusiasm, 1870-1970*, Viking, 1989.

PRETZER WILLIAM S. (a cura), *Working at Inventing: Thomas A. Edison and the Menlo Park Experience*, Henry Ford Museum and Greenfield Village, Dearborn, Michigan, 1989.

The Papers of Thomas A. Edison, volume I a cura di R. V. Jenkins, volumi II e III a cura di R. A. Rosenberg e altri, Johns Hopkins University Press, 1989-1995.

L'ANGOLO MATEMATICO

di Ian Stewart

Come tassellare lo spazio con nodi

La tassellatura del piano - la sua ricopertura totale e senza sovrapposizioni con forme di qualche tipo - è un tema ricorrente della matematica ricreativa. Anche i solidi che tassellano lo spazio hanno ricevuto molta attenzione. Verrebbe da pensare, in effetti, che non vi possano più essere problemi da risolvere al riguardo. In realtà non è così, come ho visto leggendo un bell'articolo apparso su «Mathematical Intelligencer» la primavera scorsa. In esso, Colin C. Adams dello Williams College descriveva nuovi metodi da lui scoperti per costruire complessi tasselli tridimensionali a partire da copie di una singola forma, un prototassello.

La più semplice tassellatura tridimensionale utilizza come prototassello un cubo. Questo esempio di reticolo cubico potrebbe apparire banale, ma, come vedremo, bastano poche variazioni, basate sulle regole della topologia, per creare tassellature di sorprendente complessità. La topologia è lo studio di quelle proprietà delle forme che restano immutate quando la forma viene stirata, schiacciata, piegata, ritorta o comunque deformata in qualche altro modo continuo (ossia senza strapparla o tagliarla). Simili deformazioni sono dette equivalenze topologiche. Un cubo, per esempio, è topologicamente equivalente a una sfera perché lo si può trasformare in una sfera schiacciandolo agli angoli.

Una forma amata dai topologi è il toro, che è simile a una ciambella. Quale forma di prototassello è topologicamente equivalente a un toro? Una soluzione è un cubo con un buco a forma di parallelepipedo al centro. Questa forma è equivalente a un toro, ma non tassellerebbe lo spazio. Dividiamo quindi il «torsolo» tolto al cubo in due zeppe rettangolari di uguale lunghezza e poniamole al centro di due facce opposte (*si veda l'illustrazione qui sopra*). Questa forma è ancora equivalente a un toro: se fosse di argilla, si potrebbero appiattire le due protuberanze, schiacciandole, e arrotondare gli angoli in modo da produrre un toro tradizionale.

Costruendo numerosi prototasselli in legno di questa forma, li si potrebbe incastrare uno nell'altro - infilando la zeppa di un pezzo nel buco di un altro - in modo da creare un piano di spessore pari a quello di un cubo. Questi piani potrebbero poi essere sovrapposti così da tassellare lo spazio. L'esempio illustra quello che chiamerò il principio del «taglia e mescola», che è più facile rappresentare in termini bidimensionali, come nello schema dell'illustrazione a sinistra. Si inizia con una tassellatura elementare, come quella fatta di quadrati. Si divide poi ogni tassello in diversi pezzi, utilizzando le stesse suddivisioni in ciascuno di essi, e si assembla un nuovo prototassello scegliendo una copia di ciascun pezzo, non necessariamente proveniente dal quadrato originale. Automaticamente, il risultato tassella il piano. Nel nostro esempio tridimensionale, abbiamo suddiviso il cubo in tre pezzi.

La strategia del taglia e mescola può produrre tasselli ancora più strani, i cosiddetti cubi con buchi. Per ottenerne uno, basta scavare diversi canali in un cubo, partendo sempre dalla faccia superiore e terminando in quella inferiore. I canali possono avvolgersi l'uno intorno all'altro, formare circuiti annodati o comunque intersecarsi in modi complessi. Qualsiasi cubo con buchi può essere modificato in modo da creare un prototassello topologicamente equivalente: basta aggiungere zeppe alle facce sinistra e destra in corrispondenza delle uscite dei canali, in modo che questi prototasselli si incastrino l'uno nell'altro come quelli del primo esempio.

L'aggiunta delle zeppe, inoltre, non cambia la topologia del cubo con buchi originale, perché si può immaginare che ciascuna zeppa sia stata prodotta «estraendola» da una faccia. Chiamiamo questo fenomeno «principio del germoglio»: una forma da cui germoglino protuberanze conserva la stessa topologia. Va posta un'importante restrizione: le protuberanze non devono avere buchi o produrne applicandosi a più di una faccia. Per essere precisi, le protuberanze devono essere topologicamente equivalenti a cubi.

Adams analizza molte altre forme interessanti utilizzando un'ulteriore tecnica ingegnosa. La illustrerò usando un toro solido annodato in un nodo a trifoglio (un nodo semplice con le estremità collegate), ma un metodo del tutto simile funziona con qualsiasi altro nodo. L'idea di fondo è immaginare come si potrebbe fondere un nodo a trifoglio in bronzo usando uno stampo i cui pezzi possano unirsi a formare un cubo e applicando successivamente il principio del taglia e mescola. Per conservare la topologia del nodo, i pezzi dello stampo devono essere cubi topologici.

Due dei pezzi dello stampo sono semicubi aventi tacche su una faccia; il terzo è una strana struttura ad albero il cui ruolo è di incastrarsi tra le regioni sovrapposte del toro e trasformarlo in un toro a molti buchi. Con l'albero in posizione, i capi del nodo si avvolgono l'uno intorno all'altro invece di intersecarsi soltanto. L'albero è fatto di tre elementi di forma più o meno quadrata, collegati da tubicini in modo che sia sufficiente un solo altro pezzo, invece di tre, per completare lo stampo. Si noti che questo pezzo è topologicamente equivalente a un cubo.

Unendo i pezzi superiore e inferiore dello stampo, si forma un normale cubo a facce quadrate, a cui manca solo una regione interna che corrisponde al nodo e all'albero. Il tronco dell'albero si estende allo spigolo del cubo. Perché complicare le cose con l'aggiunta di questo albero? La ragione è che non si può ottenere un nodo a trifoglio da uno stampo in due pezzi se questi pezzi devono essere topologicamente equivalenti a cubi (i pezzi dovrebbero avere qualche tipo di anello per separare le regioni sovrapposte del nodo). L'albero rende possibile ottenere il nodo da stampi equivalenti a cubi.

Dopo aver costruito lo stampo in tre parti, si può utilizzare il principio del taglia e mescola per creare curiosi prototasselli (*si veda l'illustrazione in basso nella pagina a fronte*). Iniziamo con un reticolo cubico i cui cubi siano divisi in quattro pezzi: un nodo a trifoglio più il suo stampo in tre pezzi. Immaginiamo che lo spazio sia riempito con questi cubi, disposti in un reticolo cubico. Scegliamo poi una copia di ciascun pezzo: il nodo da un cubo, il semicubo superiore dal cubo dietro al primo, il semicubo inferiore da quello davanti e l'albero da quello alla sua sinistra. Bisogna anche scavare qualche tacca e aggiungere zeppe a sezione circolare, in modo che i pezzi si incastrino formando un'unico elaborato prototassello. Nonostante la sua strana architettura, il prototassello è equivalente al nodo a trifoglio originale, secondo il principio del germoglio: il prototassello nasce dall'aggiunta di tre protuberanze al nodo a trifoglio, protuberanze che, a dispetto della loro forma complessa, sono topologicamente equivalenti a cubi.

Questo metodo porta a forme piuttosto intricate, ed è senz'altro giustificabile il vostro eventuale desiderio di avere forme più simili a un comune tubo annodato. Adams ha una risposta anche per questo: parte da un cubo e lo taglia in pezzi annodati congruenti. L'illustrazione qui sopra mostra una scomposizione del genere in quattro nodi a trifoglio simmetricamente collegati. Se si parte da un reticolo cubico e si spezza ciascun cubo in quattro nodi a trifoglio nel modo illustrato, si ottiene una tassellatura dello spazio con dei nodi.

Un blocco toroidale può tassellare lo spazio. Per ottenere una tassellatura bidimensionale seguendo il principio del «taglia e mescola», si prende un piano formato da quadrati, si suddivide ciascun quadrato e poi si rimettono insieme i pezzi in modo diverso.

Michael Goodman

Tassellatura con nodi a trifoglio ottenuta applicando il principio del «taglia e mescola» a un reticolo cubico.

Michael Goodman

Il nodo (*a destra*) è stato formato sovrapponendo gli strati (*a sinistra*) e collegando i pezzi marroni. Incastrando tra loro quattro di questi nodi si ottiene un cubo solido.